



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: Venetoclax 2026-B-111-z

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Venetoclax

[zur Behandlung der nicht vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Allogene Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Acalabrutinib (Beschlüsse vom 3. Juni 2021 und 18.12.2025)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 20. Juli 2023, 1. April 2021, 20. Februar 2020, 15. Dezember 2016 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschluss vom 16. März 2017)
- Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)
- Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
- Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Venclyxto wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL): • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence	Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Calquence in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ibrutinib L01EL01 Imbruvica	IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).
Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa	Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor	
Idelalisib L01EM01 Zydelig	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto	Venclyxto wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL): <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.
Anti-CD-20-Antikörper	
Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)
Rituximab L01FA01	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

MabThera	Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]
----------	---

Glukokortikoide

Prednisolon H02AB06 Generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)
Prednison H02AB07 Generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vinblastin L01CA01	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vinblastinsulfat Teva	maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2026-B-111-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Venetoclax**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juni 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Review	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	40
Referenzen	43

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event
BCL2(i)	B-cell lymphoma-2 (inhibitor)
BM	Bone-marrow
BR	Bendamustine + Rituximab
BSH	British Society for Haematology
BTK(i)	Bruton tyrosine kinase (inhibitor)
CIRS	Cumulative illness rating scale
CIT	Chemoimmunotherapy
CLB-Ob	Chlorambucil + Obinutuzumab
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CO	Chlorambucil + Obinutuzumab
CR	Complete response
CrCl	Creatinine Clearance
FCR	Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab
FR	Fludarabine + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IR	Ibrutinib plus Rituximab
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mAb	Monoclonal antibodies
MRD	Minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
RR	Relatives Risiko
SLL	small lymphocytic lymphoma
TLS	Tumour lysis syndrome

V+A+/-O Venetoclax-Acalabrutinib+/-Obinutuzuman
VI Venetoclax-Ibrutinib
VenO/VO Venetoclax + Obinutuzumab

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronisch lymphatische Leukämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)*, *PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 02.01.2026 abgeschlossen. Am 19.05.2026 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 652 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Review

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Nascimento AD et al., 2025 [4].

Efficacy and safety analysis of the use of ibrutinib associated with rituximab for the first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia

Fragestellung

This systematic review aimed to assess the efficacy and safety of ibrutinib plus rituximab (IR) as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukaemia.

Methodik

Population:

- Naïve CLL

Intervention/Komparator:

- IR (ibrutinib plus rituximab) vs. FCR (fludarabine, cyclophosphamide and rituximab)

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), OS, severe adverse events (SAE) or quality of life (QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were conducted in December 2023 in Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov databases
- The search had no restrictions related to the year of publication

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Three articles were included from two RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 – Characterization of clinical trials included in the systematic review.

Study	Publication	Participants	Population
E1912 (NCT02048813)	Shanafelt et al., 2019 [19] and Shanafelt et al., 2022 [20]	Total: 529; IR: 354; FCR: 175	Patients aged ≤ 70 years with previously untreated CLL or SLL and in need of therapy according to the iwCLL
Flair (ISRCTN01844152 and EudraCT, 2013 –001,944–76)	Hillmen et al., 2023 [18]	Total: 771; IR: 386; FCR: 385	Naive CLL or SLL patients considered fit to receive FCR, between 18 and 75 years of age with a WHO performance status of 2 or less and disease status requir- ing treatment accord- ing to iwCLL

Study	Interventions	Male n (%)	Age	Maximum Follow-up
E1912 (NCT02048813)	Experimental: IR Comparator: FCR	Total: 356 (67.3); IR: 236 (66.7); FCR: 120 (68.6)	Mean total: 56.7 ± 7.4 ; IR: 56.7 ± 7.5 ; FCR: 56.7 ± 7.2	Median: 5.8 years (70 months)
Flair (ISRCTN01844152 and EudraCT, 2013 –001,944–76)	Experimental: IR Comparator: FCR	Total: 565 (73); IR: 283 (73); FCR: 282 (73)	Median total: 62 years (IQR 56–67); IR: 63 (IQR 55- 67); FCR: 62 (IQR 56–67)	Median: 4.4 years (53 months; IQR 41–61)

Qualität der Studien:

Intention-to-treat	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
E1912	IR	FCR	progression-free survival (PFS)	!	+	+	+	+	+	!	+
			overall survival (OS)	!	+	+	+	+	+	!	+
			severe adverse events - grades 3-4 (SAE)	!	!	+	+	+	+	!	!
FLAIR	IR	FCR	progression-free survival (PFS)	!	+	+	+	+	+	!	+
			overall survival (OS)	!	!	+	+	+	+	!	!
			severe adverse events - grades 3-4 (SAE)	!	!	+	+	+	+	!	!

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk
D1	Randomization process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

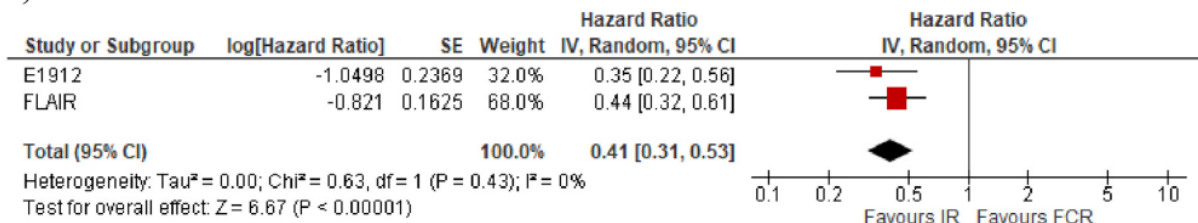
Studienergebnisse:

Table 2 – Results of global outcomes progression-free survival, overall survival and severe adverse events.

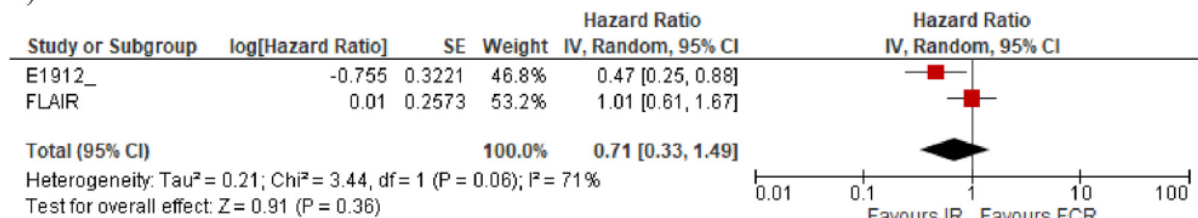
Outcome	Study	Follow up time (years)	Intervention	Participants	Events	Measure of Effect	Measure of Effect by meta-analysis
Global PFS	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	354	84	HR: 0.37; 95 % CI: 0.27–0.51	–
	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	354	37	HR: 0.35; 95 % CI: 0.22–0.56	HR: 0.41; 95 % CI: 0.31–0.53
	FLAIR [18]	4.4	IR	386	59	HR: 0.44; 95 % CI: 0.32–0.60	
PFS - unmutated IGHV	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	210	56	HR: 0.27; 95 % CI: 0.18 - 0.41	HR: 0.33; 95 % CI: 0.22 - 0.50
	FLAIR [18]	4.4	IR	194	38	HR: 0.41; 95 % CI: 0.28 - 0.61	
	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	70	44	HR: 0.27; 95 % CI: 0.11 - 0.62	HR: 0.44; 95 % CI: 0.19 - 1.02
PFS - mutated IGHV	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	146	27	HR: 0.64; 95 % CI: 0.35 - 1.16	
	FLAIR [18]	4.4	IR	148	19	HR: 0.17; 95 % CI: 0.05–0.54	–
	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	354	4	HR: 0.47; 95 % CI: 0.25–0.89	HR: 0.71; 95 % CI: 0.33–1.49
OS	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	175	10	HR: 1.01; 95 % CI: 0.61–1.68	
	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	354	21	RR = 1.00; 95 % CI: 0.91–1.10); p-value = 0.924	–
	FLAIR [18]	4.4	IR	386	31	RR = 0.88; 95 % CI: 0.80–0.97); p-value = 0.015	–
SAE	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	352	282	RR = 0.99; 95 % CI: 0.87–1.13); p-value = 0.93	–
	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	158	126		
	FLAIR [18]	4.4	IR	384	205		

Figure 2 – Forest plot of hazard ratio for: a) global PFS; b) global OS; c) PFS in subgroups of with unmutated IGVH; d) PFS in subgroups with mutated IGVH.

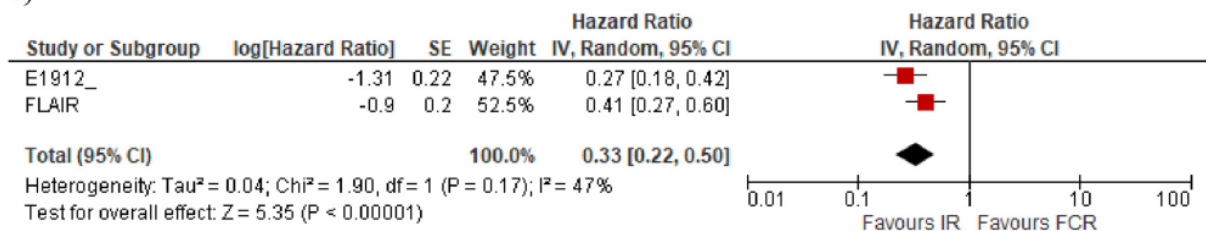
a)



b)



c)



d)

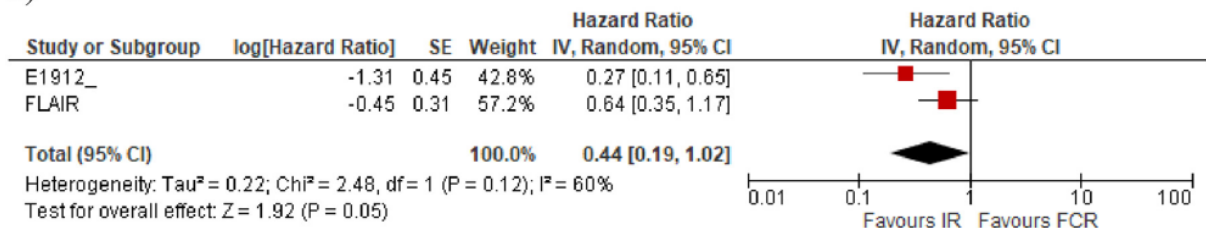


Table 3 – Certainty of evidence by Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Critical.

Certainty assessment							Events / No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IR	FCR	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression-free survival (follow-up: median 3 years)												
2 [18,20]	randomized trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	96/740 13.0%	158/560 28.2%	HR 0.41 (0.31–0.53)	313 more per 1000 (from 229 more to 393 more)	⊕⊕⊕ Moderate ^a	Critical
Overall survival (OS) (follow-up: range 4.4 years to 5.8 years)												
2 [18,20]	randomized trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	52/740 7.0%	47/560 8.4%	HR 0.71 (0.33–1.49)	81 more per 1000 (from 51 fewer to 345 more)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b,c}	Critical
Severe adverse events - Grades 3–4 (follow-up: range 4.4 years to 5.8 years)												
2 [18,20]	randomized trials	serious ^d	not serious	not serious	serious ^e	none	E1912 - Shanafelt et al., 2022: RR: 0.88; 95% CI: 0.80–0.96 FLAIR - Hillmen et al., 2023: RR: 0.99; 95% CI: 0.87–1.13	⊕⊕⊕⊕ Low ^{d,e}	Critical			

IR: ibrutinib and rituximab; FCR: fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

Explanations:

- According to the assessment performed using the ROB-2 tool, the two RCTs had some concerns regarding the overall risk of bias, both for the progression-free survival and for overall survival outcomes. The limitations of the studies are related to the randomization process since neither study reported allocation concealment.
- Considering a clinically important difference in the threshold of 0.85, the point estimates of the studies are located on opposite sides (Hillmen 2023 [18] - HR: 1.01 and Shanafelt 2022 [20] - HR: 0.47), indicating an inconsistency in the studies' results for the overall survival.
- Considering a clinically important difference threshold of 0.85, the summary estimate of the meta-analysis of the overall survival outcome crossed this threshold and the null effect line, indicating an imprecision in the results.
- The two RCTs were classified as having some concerns regarding the overall risk of bias according to the assessment performed using the ROB-2 tool in respect to severe adverse events. The limitation of the studies is related to the randomization process and the deviation from the intended interventions domains since neither study reported allocation concealment and did not perform intention-to-treat analysis.
- Considering the clinically important difference threshold of 0.85, the 95% confidence interval of Shanafelt crossed this threshold, and the 95% confidence interval of the Hillmen study crossed the null effect line, indicating that the studies have imprecision regarding their results.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Regarding PFS, IR was more effective than FCR in the first-line treatment of CLL. On the other hand, no additional OS or SAE benefits of IR were observed compared to FCR. Regarding safety, IR was shown to be at least as safe as FCR. Despite some concerns about heterogeneity observed between clinical trials and the certainty of evidence assessed, the results of this systematic review indicate that ibrutinib with rituximab should be considered an effective and safe regimen in the first-line treatment of CLL.

Methodische Anmerkungen:

- Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) konnte keine Subgruppenanalyse nach IGHV-Mutationsstatus durchgeführt werden, da entsprechende Daten lediglich aus der E1912-Studie vorlagen.
- Die Ergebnisse weisen gemäß I^2 größtenteils auf eine moderate bis hohe Heterogenität hin, die möglicherweise auf Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Studien zurückzuführen ist, u.a. hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer.
- Unterschiede in der Nachbeobachtungsdauer seien laut Angaben der Autorinnen und Autoren zudem der Grund, dass für unerwünschte Ereignisse keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte.
- Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien ist die Belastbarkeit der gepoolte Effektschätzer insgesamt eingeschränkt. Die Ergebnisse sowie daraus abgeleitete Schlussfolgerungen sollten daher mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [2, 3].

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel der S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patient*innen mit einer CLL zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch im Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Am 22.03.2023 wurde jeweils mit den Suchbegriffen „CLL“, „chronic lymphocytic leukemia“, „leukemia“, „leukaemia“ und „Lymphom“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in MEDLINE am 14.04.2023 nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt max. 5 Jahre nach der letzten inhaltlichen Änderung. Da die letzten inhaltlichen Änderungen in Dezember 2024 ergänzt wurden, ist diese Version der Leitlinie voraussichtlich bis Dezember 2029 gültig.

LoE/GoR:

- In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Empfehlungen und Statements die Qualität der Evidenz nach GRADE sowie bei allen Empfehlungen die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.



Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (www.grade.pro.org):

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige Hinweise:

- Dies ist eine Aktualisierung der ersten Leitlinienversion, die 2018 erstellt wurde.
- Insgesamt enthält die aktualisierte Version der Leitlinie acht Kapitel mit 26 neuen, 46 aktualisierten und 14 unveränderten Empfehlungen. Nachfolgend für das vorliegende AWG):

Kapitel 4 „Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie“

neu:

4.3 Wahl der Erstlinientherapie

4.4 Wahl des Behandlungsschemas

4.5, 4.6 individuelle Komorbiditäten

4.7 Patientenpräferenz

aktualisiert:

4.8 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

Empfehlungen

4.2 Wahl der Erstlinientherapie

4.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit CLL sollen in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[62] , [77] , [118] , [119] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊖: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformation

Die Therapieziele sollten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine best-mögliche Lebensqualität sein. Diese Ziele sind nicht nur sehr schwer zu messen, sondern in unterschiedlichen Studien auch nicht vergleichbar, daher basieren die Therapieempfehlungen größtenteils auf PFS-Vorteilen. Mehrere BTK-Inhibitoren und der BCL2-Inhibitor Venetoclax haben in randomisierten Studien in verschiedenen Patientenkollektiven ihre Überlegenheit im progressionsfreien und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert [62], [77], [119], [118].

Der Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Acalabrutinib wurde im Rahmen der ELEVATE-TN-Studie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Obinutuzumab (Acalabrutinib jeweils als Dauertherapie) in einem älteren und komorbiden Patientenkollektiv als Erstlinienbehandlung untersucht [119]. Gegenüber dem Kontrollarm mit Chlorambucil-Obinutuzumab zeigten beide Acalabrutinib-haltigen Arme einen PFS-Vorteil. Die Hinzunahme von Obinutuzumab zu Acalabrutinib war überdies mit einem PFS-Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit Acalabrutinib verbunden. Der Einsatz von Obinutuzumab gemeinsam mit Acalabrutinib sollte individuell in Erwägung gezogen werden; einerseits ist von einem PFS-Vorteil auszugehen, andererseits ist durch Obinutuzumab mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zu rechnen. Die Therapiedauer wird durch die Hinzunahme des Antikörpers nicht verkürzt somit ist der zeitliche Aufwand für die Patient*innen höher.

Der andere in Europa zugelassene Zweitgenerations-BTK-Inhibitor Zanubrutinib konnte ebenfalls bei älteren Patient*innen einen signifikanten PFS-Vorteil gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und Rituximab zeigen [118]. Alle drei hier beschriebenen BTK-Inhibitoren (Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib) sind ungeachtet der teils limitierten Datenlage unabhängig von Alter und Fitness der Patient*innen für die Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen.

Die zeitlich begrenzte Kombination aus Venetoclax (12 Zyklen a 28 Tage) und dem CD20-Antikörper Obinutuzumab (6 Zyklen) wurde auf Grundlage der randomisierten CLL14-Studie der DCLLSG zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen. In der CLL14-Studie zeigte sich in einem Kollektiv älterer

und/oder komorbider Patient*innen unabhängig von genetischen Risikofaktoren eine deutliche Überlegenheit von Venetoclax-Obinutuzumab gegenüber der Chemoimmuntherapie Chlorambucil-Obinutuzumab im Hinblick auf die Tiefe der Remissionen und die Dauer des progressionsfreien Überlebens (medianes PFS 76.2 vs 36.4 Monate) [77]. Bisher zeigte sich zwischen den Armen noch kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib kann sowohl in Kombination mit Venetoclax, in Kombination mit einem CD20-Antikörper als auch als Monotherapie in der Erstlinienbehandlung der CLL angewendet werden. Als Dauertherapie zeigte Ibrutinib einen signifikanten PFS-Vorteil in komorbiden, älteren Patient*innen sowohl gegenüber Chlorambucil als auch gegenüber BR [62], [120]. In der Alliance-Studie (A041202) wurde darüber hinaus die Wirksamkeit von Ibrutinib vs. Ibrutinib-Rituximab verglichen; es zeigte sich kein Vorteil für die Kombination, sodass Ibrutinib als Monotherapie empfohlen wird [120]. Die Kombination aus Ibrutinib und Obinutuzumab zeigte sich in der Phase 3 iLLUMINATE-Studie in älteren, komorbiden Patient*innen gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab ebenfalls überlegen im Hinblick auf PFS [121]. Keine der Studien mit kontinuierlicher Ibrutinib, die bei älteren Patient*innen bisher durchgeführt worden waren, zeigte bisher einen Überlebensvorteil. In jüngereren, fitteren Patient*innen war die Kombination aus Ibrutinib (bis zum Krankheitsprogress) und Rituximab (6 Zyklen) sowohl im PFS als auch dem Gesamtüberleben einer Chemoimmuntherapie nach dem FCR-Schema zumindest in einer von zwei Phase III Studien überlegen [122], [123]. Dieser PFS-Vorteil zeigte sich unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus [124].

Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde eine Häufung schwerer, teilweise tödlicher kardialer Ereignisse (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) berichtet [125], [126], [127]. Die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib zeigten im direkten, randomisierten Vergleich zu Ibrutinib eine bessere Verträglichkeit und insbesondere auch eine Reduktion kardialer Nebenwirkungen [128], [129]. Bei der Auswahl einer Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor sollten Zanubrutinib und Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib, insbesondere bei älteren oder kardial vorerkrankten Patient*innen bevorzugt empfohlen werden (siehe hierzu Empfehlung Kapitel 4.2.1).

Die Kombination aus Venetoclax und Ibrutinib wurde in der GLOW-Studie randomisiert gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil-Obinutuzumab untersucht und zeigte sich in Bezug auf PFS und OS überlegen [130]. Es konnte jedoch auch eine erhöhte behandlungsassoziierte Mortalität (insbesondere aufgrund kardialer Nebenwirkungen) im Ibrutinib-Venetoclax-Arm festgestellt werden.

Zusammenfassend haben sowohl BCL2- als auch BTK-Inhibitoren in den zugelassenen Anwendungsformen und über Patientengruppen hinweg ihre Überlegenheit in PFS und teilweise auch Gesamtüberleben gegenüber verschiedenen Chemoimmuntherapien demonstriert.

4.2.1 Wahl des Behandlungsschemas

4.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit CLL sollten unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ keine Daten ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[119] , [118] , [77] , [131] , [130] ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival (Venetoclax + Obinutuzumab) ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival (Ibrutinib-Venetoclax; BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib) ⊕⊕⊕⊕: Overall survival (Venetoclax-Obinutuzumab; BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib) ⊕⊕⊕⊕: Overall survival (Ibrutinib-Venetoclax) ⊕⊕⊕⊕: Quality of life (BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib) keine Daten: Quality of life (Venetoclax-Obinutuzumab; Ibrutinib-Venetoclax) ⊕⊕⊕⊕: Safety (Venetoclax-Obinutuzumab; Ibrutinib-Venetoclax) ⊕⊕⊕⊕: Safety (BTK- Inhibitoren: Acalabrutinib; Zanubrutinib)	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformation

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es noch keine randomisierten Vergleiche zeitlich begrenzter Venetoclax-haltiger Kombinationstherapien und Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren; somit kann die Auswahl zwischen Venetoclax-Obinutuzumab, Acalabrutinib (+ Obinutuzumab) und Zanubrutinib nicht auf Basis der zu erwartenden Wirksamkeit getroffen werden. Es sollten insbesondere die Patientenpräferenz bzgl. der Therapie-dauer und individuelle Komorbiditäten in die Entscheidungsfindung einbezogen werden (siehe Kapitel 4.2.1.1).

Venetoclax-Obinutuzumab (12 Zyklen) und Venetoclax-Ibrutinib (15 Zyklen) sind als zeitlich befristete Therapien zur Erstlinienbehandlung der CLL zugelassen [131], [130]. In der CLL14-Studie konnte für Venetoclax-Obinutuzumab ein medianes PFS von 76.2 Monaten gezeigt werden, was bedeutet, dass zwischen Beendigung der ca. einjährigen Behandlung und einem Krankheitsprogress im Median über 5 Jahre lagen [77]. Da im Schnitt mindestens ein weiteres Jahr zwischen formalem Krankheitsprogress und Notwendigkeit einer Zweitlinienbehandlung verging, hatten Patient*innen, die mit Venetoclax-Obinutuzumab behandelt wurden, im Median ca. 6-7 Jahre therapiefreie Zeit nach Abschluss der Erstlinientherapie, bevor eine Zweitlinientherapie begonnen wurde [77]. In der CLL13-Studie der DCLLSG konnte inzwischen auch bei jüngeren, nicht/kaum komorbiden Patient*innen ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben für Venetoclax-Obinutuzumab und der Dreifach-Kombination Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib gegenüber einer Chemoimmuntherapie mit FCR (Patient*innen bis 65 Jahre) bzw. BR (Patient*innen über 65 Jahre) gezeigt werden [131]. Die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab ist somit sowohl für ältere und/oder komorbide Patient*innen als auch jüngere Patient*innen ohne relevante Komorbidität eine wirksame Erstlinientherapie (siehe hierzu das Unterkapitel Kapitel 4.2.1.1).

die Kombination Ibrutinib-Venetoclax gibt es noch keine vergleichbaren Langzeit-Daten, nach 3,5 Jahren zeigte sich in der GLOW-Studie jedoch eine PFS-Rate von 75%, die vergleichbar mit dem 4-Jahres-PFS für Venetoclax-Obinutuzumab (CLL14) ist [130]. In der CAPTIVATE Studie lag das PFS mit der Kombination Ibrutinib-Venetoclax nach 24 Monaten bei 98% [132]. Aus retrospektiven Studien gibt es Hinweise, dass Patient*innen nach dieser therapiefreien Zeit regelmäßig erneut auf eine zeitlich begrenzte Venetoclax-basierte Behandlung ansprechen [133], [134], [92].

In der Langzeitnachbeobachtung der RESONATE-2-Studie waren 7 Jahre nach Therapiebeginn mit Ibrutinib immer noch über die Hälfte der Patient*innen ohne Krankheitsprogress (7-Jahres-PFS 59%) [62]. In der

ELEVATE-TN-Studie konnte für Acalabrutinib-Monotherapie ein 4-Jahres PFS von ca. 78% erreicht werden, in der SEQUOIA-Studie zeigte Zanubrutinib ein 2-Jahres-PFS von 86% [118], [76].

Alter und Fitness

Sowohl die zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab als auch Dauertherapien mit Zanubrutinib, Acalabrutinib und Ibrutinib wurden in Phase-III-Studien auch bzw. insbesondere von älteren Patient*innen mit Komorbiditäten gut vertragen, wenn sich auch unter Ibrutinib gerade bei älteren Patient*innen mehr Nebenwirkungen zeigen. Aufgrund robuster Evidenz sind diese Behandlungsoptionen in dieser Patientengruppe gut einsetzbar. Für hochbetagte (über 80-jährige) oder geriatrische Patient*innen mit Gebrechlichkeitsmerkmalen besteht weiterhin eine Evidenzlücke [123]. Weil solche Patient*innen in den Phase-III-Studien kaum eingeschlossen wurden, sind Benefits und Risiken der genannten Therapie in dieser Patientengruppe gegenwärtig schlecht bezifferbar.

IGHV- und TP53-Status

In der CLL14-Studie waren für Patient*innen, die mit Venetoclax-Obinutuzumab behandelt wurden, sowohl ein unmutierter IGHV-Status als auch das Vorliegen einer TP53-Mutation/Deletion mit einem kürzeren PFS assoziiert [77], [94]. Dennoch hatten beide Patientengruppen lange Remissionen und dank der limitierten Therapiedauer eine lange Zeit bis zur nächsten Behandlung (Time to next treatment, TTNT): für Patient*innen mit unmutiertem IGHV betrug diese im Median 85,4 Monate, bei Patient*innen mit TP53-Mutation/-Deletion immerhin 57,3 Monate [77]. Nach Abschluss der ca. einjährigen Behandlung hatten diese Patient*innen mit sog. Hochrisiko-Genetik im Schnitt eine Therapiepause von etwas über 6 bzw. etwas unter 4 Jahren, bevor eine Zweitlinientherapie eingeleitet werden musste.

Unter kontinuierlicher BTK-Inhibitor-Therapie scheint der IGHV- und TP53-Status keinen vergleichbar großen Einfluss zu haben. Bisher zeigten nur wenige Studien einen Einfluss des IGHV-Mutationsstatus auf die Wirksamkeit von BTK-Inhibitoren, wohingegen die Mehrzahl der Studien keinen Unterschied sah [135], [122], [120], [119], [124], [76], [62]. TP53-Aberrationen scheinen auch im Kontext von BTK-Inhibitoren weiterhin mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert zu sein [136]. Einige Studien zeigten jedoch keine signifikant schlechtere Wirksamkeit bei Patient*innen mit TP53-Mutation/-Deletion.

Zusammengefasst weisen Patient*innen mit unmutiertem IGHV- und/oder TP53-Mutation/Deletion unter Venetoclax-Obinutuzumab also ein signifikant kürzeres PFS auf als Patient*innen mit mutiertem IGHV- und/oder TP53-Wildtyp, wohingegen diese Faktoren für die Therapie mit BTK-Inhibitoren eine geringere Rolle zu spielen scheinen.

Dennoch muss auch bei Patient*innen mit Hochrisiko-CLL (IGHV unmutiert und/oder TP53-Aberration) individuell entschieden werden, ob eine ggf. etwas längere erste Remission mit BTK-Inhibitor-Dauertherapie oder eine mögliche mehrjährige Therapiepause nach zeitlich begrenzter Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab vorzuziehen ist.

Letztlich sind also unabhängig von genetischem Risiko, Fitness und Alter vor allem die Patientenpräferenz bezüglich der Therapieform und -dauer sowie die individuellen Komorbiditäten entscheidend für die Therapieauswahl.

4.2.1.1 Individuelle Komorbiditäten

4.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, sollten ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕	[119] , [118] , [129] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊖⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome sollten bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕	[129] , [119] , [118] ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊖⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊕⊖: Safety	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformation

Sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch die Dauerbehandlung mit BTK-Inhibitoren haben in großen randomisierten Studien ihre grundsätzlich gute Verträglichkeit – auch in älteren, komorbiden Patientenkollektiven – unter Beweis gestellt [60], [118], [119], [131]. Es gibt jedoch entscheidende Unterschiede zwischen den zu erwartenden Nebenwirkungen bei BCL2-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren. Der BCL2-Inhibitor Venetoclax sollte aufgrund des erhöhten Risikos eines Tumorlysesyndroms bei Patient*innen mit Einschränkungen der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und Vorliegen eines erhöhten Risikos für Tumorlysesyndrome (d.h. einer hohen CLL-Last) wenn möglich nicht angewendet werden. Unter Einhaltung der vorgeschriebenen Vorsichtsmaßnahmen und bei niedriger CLL-Last ist eine Venetoclax-haltige Therapie jedoch auch für Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion möglich.

Unter der Dauerbehandlung mit Ibrutinib wurde im Rahmen von Phase-III-Studien, so wie von retrospektiven Analysen eine Häufung von kardialen Ereignissen berichtet, die zum geringeren Teil schwer waren und teils tödlich verlaufen sind (v.a. arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien, plötzlicher Herztod) [120], [121], [62], [125], [127]. Die Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren Zanubrutinib und Acalabrutinib haben in großen Phase-III-Studien, in denen sie randomisiert gegen Ibrutinib verglichen wurden, jeweils ein besseres Toxizitätsprofil bei gleichzeitig vergleichbarer (Acalabrutinib) bzw. besserer Wirksamkeit (Zanubrutinib) gezeigt [128], [129], auch wenn hierunter ähnliche Nebenwirkungen wie oben genannt auftraten [126]. In der ACE-CL-006-Studie traten sämtliche

BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse unter Acalabrutinib seltener auf als unter Ibrutinib (Vorhofflimmern 9% vs. 15,6%, Hypertonie 8,6% vs 22,8%, Blutungen 38% vs 51,3) [129]; Zanubrutinib zeigte ebenfalls eine bessere Verträglichkeit als Ibrutinib, allerdings nicht bzgl. aller BTK-Inhibitoren-assoziierten unerwünschten Ereignisse, sondern vornehmlich bzgl. kardialer Ereignisse (Vorhofflimmern 2,5% vs. 10,1%) [128]. Diese Studien wurden zwar nicht im Erstlinien- sondern im Rezidiv-Kontext durchgeführt, den-noch sollten insbesondere älteren und kardial vorerkrankten Patient*innen, die eine kontinuierliche BTK-Inhibitor-Therapie beginnen, auf Grundlage dieser beiden Studien Zanubrutinib oder Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib bevorzugt empfohlen werden. Bei jungen Patient*innen ohne Begleiterkrankungen kann auch eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden [122].

Es gibt jedoch Hinweise aus einer retrospektiven Studie, dass es auch unter Acalabrutinib zu einer Häufung von ventrikulären Tachykardien kommen könnte [126]. Kardiale Nebenwirkungen unter BTK-Inhibitoren scheinen insbesondere bei Patient*innen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen bzw. Risikoprofilen aufzutreten [137]. Daher ist es wichtig, vor Beginn einer Behandlung mit einem BTK-Inhibitor durch eine gezielte Anamnese (inkl. medizinische Vorgeschichte, Familienanamnese, Komedikation) und Basisuntersuchung (inkl. Blutdruck, EKG) das kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen [125]. Bei Patient*innen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko sollte zudem eine Echokardiographie erfolgen.

Patient*innen, die ventrikuläre Arrhythmien in der medizinischen Vorgeschichte (oder eine familiäre Häufung plötzlicher Herztode) aufweisen, eine schwer zu kontrollierende arterielle Hypertonie haben oder an einer schweren Herzinsuffizienz (LVEF<30%) leiden, sollten nicht mit einem BTK-Inhibitor behandelt werden [125]. Da es unter BTK-Inhibitoren vermehrt zu Blutungen kommt, sollte auch bei Patient*innen mit einer stark Blutungs-begünstigenden Medikation (doppelte Plättchenhemmung, therapeutische Antikoagulation) oder einer bestehenden starken Blutungsneigung eine Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab bevorzugt werden.

Für detaillierte Empfehlungen bzgl. kardiologischer Diagnostik und BTK-Inhibitor-Therapie bei kardial Vorerkrankten verweisen wir hier gerne auf die Stellungnahme eines internationalen Expertengremiums [125] sowie auf die aktuelle ESC-Leitlinie Kardio-Onkologie [138].

Auf Grundlage der randomisierten Phase-III-GLOW-Studie, sowie der Phase-II-CAPTIVATE-Studie wurde für die Erstlinienbehandlung der CLL auch die zeitlich begrenzte, rein orale Kombinationsbehandlung von Ibrutinib und Venetoclax zugelassen [130]. Da sich in dieser Studie unter Ibrutinib-Venetoclax neben einer deutlich besseren Wirksamkeit gegenüber Chlorambucil-Obinutuzumab auch eine Steigerung der behandlungsassoziierten Mortalität (v.a. aufgrund kardialer Ereignisse) zeigte, stellt Ibrutinib-Venetoclax nicht die Erstlinientherapie der Wahl bei älteren Patient*innen dar. Dennoch kann die Therapie insbesondere für Patient*innen die beste Wahl darstellen, die jünger und kardial/renal nicht vorerkrankt sind und eine zeitlich begrenzte, rein orale Therapie bevorzugen. Hierbei bietet es sich an, nicht nur das tatsächliche Alter, sondern auch das biologische Alter zu beachten (siehe hierzu Kapitel 4.2.1).

4.2.1.2 Patientenpräferenz

4.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2024
EK	Patient*innen, die eine zeitlich limitierte Therapie präferieren, sollten bevorzugt mit Venetoclax-Obinutuzumab oder Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinientherapie behandelt werden (Zur Wahl der zeitlich limitierten Therapie bitte auch Empfehlung 4.4, 4.5 und 4.6 beachten).	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformation

Während das Langzeit-PFS mit beiden Therapieformen – zeitlich begrenzter Venetoclax-basierter Therapie oder BTK-Inhibitor-Dauertherapie – exzellent ist, gibt es einige Aspekte, die vor einer Therapieeinleitung mit Patient*innen besprochen werden sollten. Langzeit-Erhebungen von Nebenwirkungen zeigen, dass es während der BTK-Inhibitor-Therapie auch noch nach Jahren zum Auftreten von Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen, Infektionen, arterieller Hypertonie, Blutungen und Vorhofflimmern kommen kann, wohingegen es seltener Nebenwirkungen nach Abschluss der zeitlich begrenzten Therapie mit Venetoclax-Obinutuzumab gibt [77], [62]. Ebenso können bei Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren zum Zeitpunkt des

Krankheitsprogresses oft Resistenzmutationen in den CLL-Zellen nachgewiesen werden, die eine weitere/erneute Behandlung mit einem kovalenten BTK-Inhibitor erschweren [73], [139], [140].

4.2.2 Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B	Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab sollte nur noch in Ausnahmefällen und dann ausschließlich bei fitten Patient*innen ≤65 Jahren mit günstigem Risikoprofil (IGHV mutiert, keine TP53-Mutation/Deletion und kein komplexer Karyotyp) eingesetzt werden, die dies nach ausführlicher Aufklärung insbesondere in Bezug auf Sekundärneoplasien explizit wünschen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ keine Daten	[141] ⊕⊕⊕⊕: Overall Survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free Survival ⊕⊕⊖⊖: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformation

BCL2- und BTK-Inhibitor-basierte Therapien haben sich in der CLL gegenüber Chemoimmuntherapien überlegen gezeigt. Einen Sonderfall stellen Patient*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutationen/-Deletionen dar; diese bleiben nach einer Chemoimmuntherapie mit FCR zum Teil für viele (im Median 14,6) Jahre ohne Krankheitsprogress, sodass durchaus von einer funktionellen Heilung gesprochen werden kann [141], [142]. Derartige Langzeitremissionen sind bei Chemoimmuntherapie mit BR oder CLB-O nicht berichtet. Da diese Patient*innen auch unter BTK-Inhibitoren und Venetoclax-Obinutuzumab exzellente Remissionen erreichen und es nach FCR gehäuft zu hämatologischen Zweitmalignanzkrankungen kommen kann, empfehlen wir je-doch auch in diesem Patientenkollektiv primär die Behandlung mit einem BCL2- oder BTK-Inhibitor [143], [144], [145]. In Ausnahmefällen und nach umfassender Aufklärung kann jedoch bei Patient*innen mit mutiertem IGHV und ohne TP53-Mutation/-Deletion auch weiterhin eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden.

4.2.3 Therapie asymptomatischer Patient*innen

Auch wenn verschiedene Prognose-Scores gezeigt haben, dass die Zeit bis zum Therapiebeginn für Patient*innen mit einer Hochrisiko-CLL deutlich kürzer ist, besteht außerhalb klinischer Studien bisher keine Indikation für einen frühzeitigen Therapiebeginn im asymptomatischen Stadium Binet A oder B. Zwei randomisierte Studien haben gezeigt, dass weder der frühzeitige Einsatz einer Chemotherapie mit Fludarabin [146] noch der frühzeitige Einsatz einer Chemoimmuntherapie [147] die Überlebenszeit bei Hochrisiko-CLL im asymptomatischen Stadium Binet A beeinflussen. Ebenso führte eine frühzeitige Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib nicht zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Häufung kardialer Nebenwirkungen [148]. Diese Daten zeigen, dass auch bei asymptomatischen Hochrisikopatient*innen mit der Watch & Wait-Strategie fortgefahren werden sollte.

Referenzen

62. Barr P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood Adv. 2022;6(11):3440-3450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377947/>

73. Woyach J, Ruppert A, Guinn D, Lehman A, Blachly J, Lozanski A, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1437-1443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418267/>
76. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel J, Flinn I, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naefve chronic lympho-cytic leukemia. *Leukemia.* 2022;36(4):1171-1175. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/34974526/>
77. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin H, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, et al. Transcriptomic pro-files and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun.* 2023;14(1):2147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072421/>
92. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, D'Rozario J, Owen C, Assouline S, et al. Enduring undetecta-ble MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood.* 2022;140(8):839-850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35605176/>
118. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus benda-mustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810754/>
119. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel J, Flinn I, et al. Acalabrutinib with or with-out obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lym-phocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3. *Lancet.*
120. Woyach J, Ruppert A, Heerema N, Zhao W, Booth A, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501481/>
121. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lym-phocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lan-cet Oncol.* 2019;20(1):43-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30522969/>
122. Shanafelt T, Wang X, Kay N, Hanson C, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365801/>
123. Eichhorst, B., et al. (2022). Efficacy of Acalabrutinib in Very Old or Frail Patients With Treat-ment-naïve or Relapsed/Refractory CLL (CLL-Frail). *Blood*, 140(Supplement 1), 94–96; URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883749>
124. Shanafelt T, Wang X, Hanson C, Paietta E, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood.* 2022;140(2):112-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427411/>
125. Awan F, Addison D, Alfraih F, Baratta S, Campos R, Cugliari M, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. *Blood Adv.* 2022;6(18):5516-5525. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790105/>
126. Bhat S, Gambriil J, Azali L, Chen S, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sud-den death events following acalabrutinib initiation. *Blood.* 2022;140(20):2142-2145. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35917449/>
127. Lampson B, Yu L, Glynn R, Barrientos J, Jacobsen E, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood.* 2017;129(18):2581-2584. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28223277/>
128. Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Ka\u017camierczak M, Lamanna N, et al. Za-nubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;388(4):319-332. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36511784/>
129. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, et al. Acalabrutinib Versus Ibru-tinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441-3452. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/>
130. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Veneto-clax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. 2022; URL: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006>
131. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, Ffcrstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Ve-netoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163621/>
132. Tam C, Allan J, Siddiqi T, Kipps T, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus ve-netoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3278-3289. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196370/>

133. Thompson M, Harrup R, Coombs C, Roeker L, Pu J, Choi M, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553-4557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35736670/>
134. Ma S, Seymour J, Brander D, Kipps T, Choi M, Anderson M, et al. Efficacy of venetoclax plus rituximab for relapsed CLL: 5-year follow-up of continuous or limited- duration therapy. *Blood.* 2021;138(10):836-846. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115103/>
135. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2015; 373:2425-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639149>
136. Ahn I, Tian X, Ipe D, Cheng M, Albitar M, Tsao L, et al. Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib: Development and Validation of a Four-Factor Prognostic Model. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):576-585. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/33026937/>
137. Munir T, Pitchford A, Bloor A, Broom A, Young M, Kennedy D, et al. Sudden or Cardiac Deaths on Ibrutinib-Based Therapy Were Associated with a Prior History of Hypertension or Cardiac Disease and the Use of ACE-Inhibitors at Study Entry: Analysis from the Phase III NCRI FLAIR Trial. 2021; 138:2636. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-152167>
138. Lyon A, Lf3pez-FerneIndez T, Couch L, Asteggiano R, Aznar M, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022; 23(10):e333-e465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017575/>
139. Woyach J, Huang Y, Rogers K, Bhat S, Grever M, Lozanski A, et al. Resistance to Acalabrutinib in CLL Is Mediated Primarily By BTK Mutations. 2019; 134:504. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127674>
140. Quinquenel A, Fornecker L, Letestu R, Ysebaert L, Fleury C, Lazarian G, et al. Prevalence of BTK and PLCG2 mutations in a real-life CLL cohort still on ibrutinib after 3 years: a FILO group study. *Blood.* 2019;134(7):641-644. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243043/>
141. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the
146. Bergmann MA, Busch R, Eichhorst B, Buehler A, Fischer N, Eckart MJ, et al. Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG). 2013; 122:4127. URL: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4127.4127>
147. Schweighofer C, Levy V, Mueller C, Busch R, Porcher R, Ibach S, et al. Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia \u2013 First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood.* 2013; 122(21): Abstract 524. URL: <https://ashpublications.org/blood/arti-cle/122/21/524/112931/Early-Versus-Deferred-Treatment-With-Combined>
148. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, Cramer P, Fürstenau M, Al-Sawaf O, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naefve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2022;139(2):177-187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758069/>
149. Cramer P, Fürstenau M, Robrecht S, Giza A, Zhang C, Fink A, et al. Obinutuzumab, acalabru-tinib, and venetoclax, after an optional debulking with bendamustine in relapsed or refrac-tory chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAAG): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2022; 9(10):e745-e755. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988545/>
150. Cramer P, Tresckow J, Robrecht S, Bahlo J, Fürstenau M, Langerbeins P, et al. Bendamustine, followed by ofatumumab and ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL2-BIO): primary endpoint analysis of a multicenter, open-label phase-II trial. *Haematologica.* 2021;106(2):543-554. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107341/>
151. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, Robrecht S, Langerbeins P, Al-Sawaf O, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): pri-mary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1215-1228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115596/>
152. von Tresckow J, Cramer P, Robrecht S, Langerbeins P, Fink A, Al-Sawaf O, et al. Sequential treatment with bendamustine, obinutuzumab (GA101) and Ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL): final results of the CLL2-BIG trial. *Leukemia.* 2022;36(8):2125-2128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752657/>
- CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26486789>
142. Thompson P, Bazinet A, Wierda W, Tam C, O'Brien S, Saha S, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very long-term follow-up. *Blood.* 2023; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37595283/>

143. Carney D, Westerman D, Tam C, Milner A, Prince H, Kenealy M, et al. Therapy-related myelo-dysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemo-therapy. *Leukemia*. 2010;24(12):2056-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962860/>
144. da Cunha-Bang C, Rostgaard K, Andersen M, Rotbain E, Grønbaek K, Frederiksen H, et al. Risk of new malignancies among patients with CLL treated with chemotherapy: results of a Danish population-based study. *Br J Haematol*. 2021;193(2):339-345. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/33570184/>
145. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom S, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1643-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25308294/>
146. Bergmann MA, Busch R, Eichhorst B, Buehler A, Fischer N, Eckart MJ, et al. Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG). 2013; 122:4127. URL: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4127.4127>
147. Schweighofer C, Levy V, Mueller C, Busch R, Porcher R, Ibach S, et al. Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia \u2013 First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood*. 2013; 122(21): Abstract 524. URL: <https://ashpublications.org/blood/article/122/21/524/112931/Early-Versus-Deferred-Treatment-With-Combined>
148. Langerbeins P, Zhang C, Robrecht S, Cramer P, Fürstenau M, Al-Sawaf O, et al. The CLL12 trial: ibrutinib vs placebo in treatment-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139(2):177-187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758069/>

Walewska R et al., 2025 [5].

British Society for Haematology (BSH)

2025 British Society for Haematology Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der BSH Leitlinie von 2022

- Repräsentatives Gremium, jedoch keine Patientenbeteiligung ersichtlich.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline/PubMed
- [...] from the date of publication of the previous CLL guideline from 2021 to July 2025

LoE/GoR

- GRADE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	<p>Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)</p>
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:

(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Empfehlungen

- Chemoimmunotherapy (including FCR, BR or CO) is no longer routinely recommended for treatment-naïve or relapsed/refractory CLL (GRADE 1A) unless both BTKi and BCL2i therapies are unavailable or contraindicated.

All Patients

- All patients should be tested for del(17p) and TP53 mutation to clarify treatment options and inform on response duration (GRADE 1A).
- All patients should be tested for IGHV mutation status to inform on response duration and use of fixed-duration therapy (GRADE 1B).
- Further assessment is recommended if uncertainty regarding comorbidities that are relevant to BTKi (e.g. cardiovascular) or BCL2i (e.g. renal) (GRADE 2B).
- A shared decision-making approach should be adopted, where both fixed-duration and continuous treatment options should be discussed, taking into consideration disease characteristics, patient preference, safety profiles, co-morbidities, concurrent medication and the potential benefit of a treatment-free interval (GRADE 1D).
- All patients should be considered for a clinical trial if one is available (GRADE 1A).
- Patients with CNS presentation can be treated with targeted therapy, including BTKi or BCL2i, but no consensus exists on optimal duration (GRADE 2D).

First line treatment for patients without TP53 disruption

- Licensed and approved options are listed below. Where MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) approval exists, this is shown together with the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Technology Appraisal and Scottish Medicines Consortium (SMC) approval to indicate UK reimbursement; United States Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) approvals are also shown where applicable.
 - Fixed-duration venetoclax–obinutuzumab (V+O), (MHRA[NICE TA663/SMC C2293], FDA, EMA)
 - Fixed-duration venetoclax–ibrutinib (V+I), (MHRA[NICE TA891/SMC2543], EMA)-
 - Continuous acalabrutinib (MHRA [NICE TA689], FDA, EMA)
 - Continuous zanubrutinib (MHRA [NICE TA931/SMC2600], FDA, EMA)
 - All have GRADE 1B evidence over their comparator CIT regimens.
- No single overall recommendation can be made between these regimens.

- If a fixed-duration regimen is chosen, no specific recommendation can be given between V+O or V+I. However, the use of V+I in older patients with comorbidities should be carefully weighed against the potential risk of cardio-vascular complications; patients with mIGHV respond particularly well to V+O (GRADE 1A).
- Fixed-duration venetoclax–acalabrutinib with or with-out obinutuzumab (V+A+/-O, EMA/MHRA) is an additional fixed-duration regimen (GRADE 1A). Limited follow-up duration means long-term efficacy, durability of response and MRD kinetics remain uncertain.
- If a continuous treatment regimen is chosen, no specific recommendation can be given between acalabrutinib or zanubrutinib (GRADE 2D).
- Acalabrutinib–obinutuzumab (A+O, MHRA [no NICETA/SMC], FDA, EMA) is a first-line treatment option for all patients without TP53 disruption and has higher efficacy but increased toxicity compared to acalabrutinib monotherapy (GRADE 1B).
- V+I with duration guided by serial MRD measurement appears highly effective with an acceptable toxicity pro-file but is currently unlicensed (GRADE 1B).

First line treatment for patients with TP53 disruption.

- Licensed and NICE TA-recommended options are continuous acalabrutinib (MHRA [NICE TA689/ SMC2347], FDA, EMA), zanubrutinib (MHRA [NICETA931/SMC2600], FDA, EMA), ibrutinib (MHRA[NICE TA429/1151/16], FDA, EMA,) idelalisib–rituximab (MHRA [NICE TA359/1026/15], FDA,EMA) and venetoclax monotherapy (MHRA [NICETA796/1249/17], FDA, EMA) (for those with a contra-indication to a B-cell receptor inhibitor) and fixed-duration V+O (MHRA [NICE TA663/SMC2293], FDA,EMA) and V+I (MHRA [NICE TA891/SMC2543], EMA)(GRADE 1B).
- Continuous cBTKi regimens may be preferred over fixed-duration regimens due to the longer responses observed in this setting (GRADE 2A).
- Among continuous treatment options, second-generation cBTKi (acalabrutinib or zanubrutinib) are preferred to ibrutinib due to their improved safety pro-file (GRADE 1A).
- Ibrutinib is not recommended for new treatment initiation but may be continued in patients already receiving it and tolerating it well. Idelalisib–rituximab is least preferred due to higher toxicity (GRADE 2A).
- Venetoclax monotherapy remains an option for patients for whom a BTKi or idelalisib–rituximab is contraindicated (GRADE 2B).
- Acalabrutinib–obinutuzumab (A+O, MHRA [no NICE TA/SMC], FDA, EMA) is a first-line option for patients with TP53 disruption (GRADE 1B). However, subgroup analysis from ELEVATE-TN showed no PFS advantage over acalabrutinib monotherapy in this population, and the combination carries a higher toxicity burden.

First line treatment algorithm for CLL

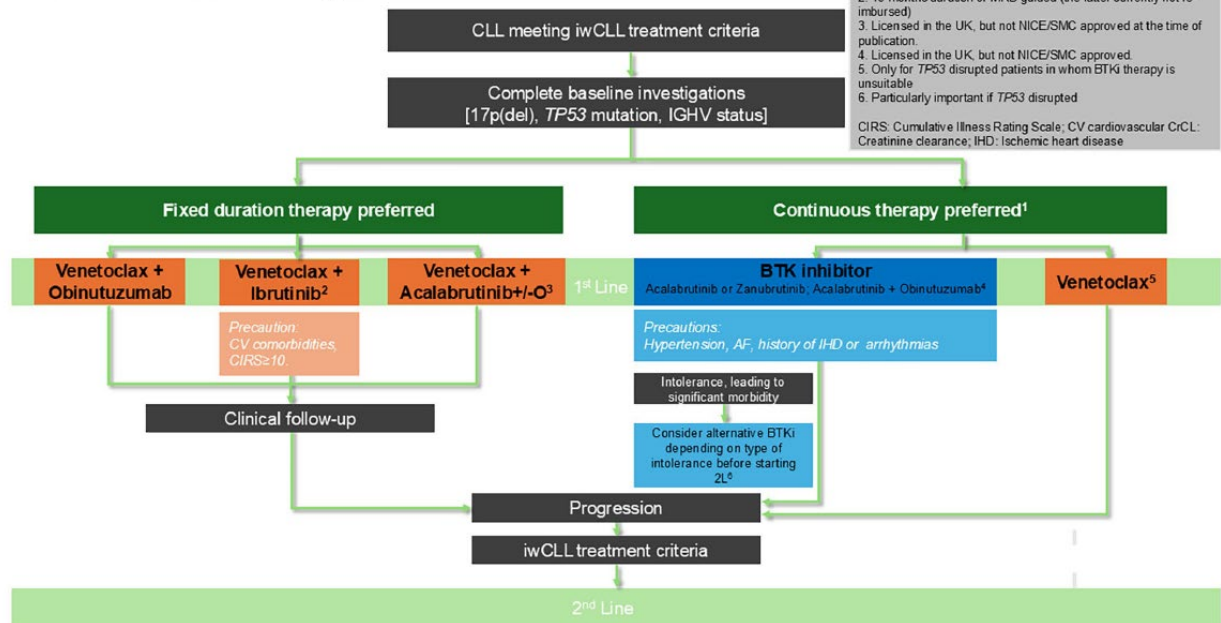


FIGURE 1 First-line treatment algorithm for chronic lymphocytic leukaemia (CLL).

Hintergrundinformation

CHEMOIMMUNOTHERAPY IS NO LONGER RECOMMENDED

Chemoimmunotherapy (CIT) with FCR has been a standard of care for younger patients without comorbidities, with excellent long-term outcomes for a subgroup of patients with IGHV-mutated (mIGHV) CLL and no adverse cytogenetic/molecular features who can achieve undetectable measurable residual disease (uMRD) status.¹² It is difficult to identify these patients before starting treatment and more importantly, FCR is associated with a small but significant (1.5%–3%) risk of developing therapy-related myelodysplastic neoplasm/acute myeloid leukaemia (MDS/AML).^{13,14} Crucially, data from three randomised controlled trials (E1912, FLAIR and CLL13) have shown that PFS is longer with either ibrutinib- or venetoclax-based therapy compared to FCR, with E1912 and FLAIR also showing a survival advantage for ibrutinib+rituximab.^{14–17} While targeted agents are not without toxicity, adverse events can be minimised by considering relevant co-morbidities when deciding which regimen to use, and by taking appropriate precautions. Consequently, FCR is no longer indicated when other treatment options are available. The same applies to other chemotherapy-based treatments (e.g. rituximab+bendamustine (BR) or obinutuzumab+chlorambucil (CO)) where randomised controlled trials (RCTs) have shown clear inferiority compared to targeted agents.^{18–20}

TREATMENT-NAÏVE CL

LcBTKi and BCL2i (+/- monoclonal anti-CD20), as monotherapy or in combination, have consistently demonstrated superiority against CIT in both fit and unfit patients (Table 1; Figure 1). While age and fitness remain important concepts, categorising patients as 'fit' or 'unfit' for treatment decision-making is no longer appropriate. We have, therefore, separated first-line treatment according to the intention to give fixed-duration/venetoclax-based or continuous BTKi therapy. Given the distinct outcomes of patients with TP53 disruption, the design of studies and the differences in the availability of regimens available, the data for outcome for such patients are considered separately. For all regimens, the key outcome data are presented, with additional considerations as to why one regimen may be preferred over another presented in the section 'choosing the optimal first line therapy'.

Therapy for treatment-naïve patients without TP53 disruption

Fixed-duration therapy Venetoclax-based regimens

BCL2 overexpression is a molecular hallmark of CLL, constituting an optimal target for therapeutic drug development. Venetoclax, the first-in-class BCL2i, constitutes the back-bone of all fixed-duration regimens for CLL treatment. Since publication of the 2022 guideline, the fixed-duration 15-month venetoclax-ibrutinib (V+I) and the fixed duration venetoclax-acalabrutinib+/-obinutuzumab (V+A+/-O) regimens have been licensed, and data on the venetoclax-obinutuzumab (V+O) regimen across all age ranges have been updated.

Venetoclax–Ibrutinib (V+I)

V+I has been compared with CIT, demonstrating superior PFS for all patient subgroups. For younger, fit patients (under 70 years of age with creatinine clearance >60 mL/min), the CAPTIVATE trial of a 15-month fixed-duration approach with V+I found a 5-year PFS of 67% (95% CI 59–74) and a 5-year OS of 96% (95% CI 91–98) with uMRD in peripheral blood being found in 77% of patients 3 months after treatment, with the greatest MRD benefit seen in patients with unmutated IGHV (uIGHV) disease.²¹ CAPTIVATE-FD included patients with TP53 disruption (considered in ‘therapy for TN CLL patients with TP53 disruption’); therefore, caution should be exercised when assessing these results compared to other V+I cohorts that did not include such patients. For older (age ≥ 65) +/- unfit patients (CIRS [Cumulative Illness Rating Score] >6, creatinine clearance <70 mL/min), 15-month fixed-duration V+I was compared to CO in the GLOW trial.²⁰ There was improved PFS with the V+I combination, HR 0.26 (95% CI 0.17–0.38), with 54-month PFS 66.5% vs. 19.5% and OS HR 0.45 (95% CI 0.26–0.79). Both mutated IGHV (mIGHV) and uIGHV subgroups derived PFS benefit from the V+I combination (54-month PFS mIGHV 90% vs. 40%; uIGHV 59% vs. 8%). MRD negativity (using a cut-off of 10⁻⁴) was 54% for the whole cohort and correlated with PFS. Biologically, the uIGHV and mIGHV appear to be different: In GLOW, after 15 months I+V, 50% of uIGHV patient had disease relapse within 3 years whereas achieving deep remission did not seem to be important for PFS in patients with mIGHV.²² A young and fit patients’ cohort studied in the CAPTIVATE and the FLAIR trials^{14,17} demonstrated improved PFS and high rates of MRD negativity with venetoclax combined with ibrutinib. FLAIR utilised an MRD-guided approach with specific stopping rules, resulting in a median duration of therapy of 35 months. At 3 years, 60.4% of patients had stopped therapy, increasing to 73.1% by 5 years. At a median follow-up of 62.2 months, the 5-year PFS was 93.9% with V+I (HR 0.13 vs. FCR; HR 0.29 vs. ibrutinib), compared to 79.0% with ibrutinib monotherapy and 58.1% with FCR. PFS benefit with V+I was most marked in patients with uIGHV (HR 0.20 vs. ibrutinib; HR 0.07 vs. FCR), while in mIGHV, PFS was similar to ibrutinib (HR 0.51) but superior to FCR (HR 0.36). Undetectable MRD in bone marrow at 2 years was achieved in 66.2% of V+I patients, 0% with ibrutinib alone and 48.3% with FCR. The combination also improved overall survival, with 5-year OS of 95.9% for V+I (HR 0.26 vs. FCR; HR 0.41 vs. ibrutinib), compared to 90.5% with ibrutinib and 86.5% with FCR.¹⁷

Venetoclax–Acalabrutinib (V+A) and Venetoclax–Acalabrutinib–Obinutuzumab (V+A+O)

The efficacy of venetoclax–acalabrutinib (V+A) and venetoclax–acalabrutinib–obinutuzumab (V+A+O) in comparison to chemoimmunotherapy (FCR/BR) was assessed in a phase 3 AMPLIFY. At a median follow-up of 41 months, there was significant improvement in PFS with a HR 0.65 for V+A (p = 0.0038) and 0.42 for V+A+O (p < 0.0001) versus CIT. The median PFS for both these arms was not reached (estimated 3-year PFS was 76.5% and 83.1%, respectively), compared to 47.6 months for the CIT comparator (66.5% 3-year PFS). There was also a survival advantage for V+A over the control arm (HR 0.33, p < 0.0001).²³

Venetoclax–Obinutuzumab (V+O)

The regimen of 12-month venetoclax given with 6 months of obinutuzumab (V+O) has been studied in an older unfit cohort (CLL14) and a younger fit cohort (CLL13) of patients. For patients previously deemed suitable for chlorambucil–obinutuzumab (CO) (i.e. unfit and/or with comorbidities), CLL14 demonstrated significant improvement in PFS for V+O compared to CO. After 76 months of follow-up, the HR of 0.4 (95% CI 0.31–0.52) for PFS favoured the V+O combination. Six-year OS was 78.7% and 69.2% for the V+O and CO arms respectively [HR 0.69 (95% CI 0.48–1.01)]. The PFS benefit of V+O was maintained for both mIGHV and uIGHV subgroups [uIGHV: HR 0.3 (95% CI 0.22–0.42), mIGHV: HR 2.66 (95% CI 1.63–4.34)].²⁴ CLL13 further demonstrated improved PFS with the V+O combination compared to chemoimmunotherapy (FCR for <65 and BR for >65 y). At a median follow-up of 50 months, both V+O (known as GV) and the triplet ibrutinib–venetoclax–obinutuzumab (GIV) showed a PFS benefit compared to CIT, with HR 0.47 (97.5% CI 0.32–0.69) for GV versus CIT and 0.3 (97.5% CI 0.19–0.47) for GIV versus CIT.¹⁶ Patients with uIGHV had significant PFS benefit with the novel agent combinations compared to CIT. In contrast, among the mIGHV subgroup, only GIV showed significant improvement in PFS compared to CIT HR 0.4 (97.5% CI 0.17–0.92). One key finding of the CLL13 trial was the demonstration of obinutuzumab’s superiority over rituximab when combined with venetoclax; HR for PFS of 0.57 (97.5% CI 0.38–0.84) in favour of obinutuzumab. No

overall survival difference between cohorts has been observed to date.¹⁶ Fixed-duration venetoclax regimens appear not to lead to the emergence of mutations associated with venetoclax resistance (in BCL2, BIM, BAX, BCL2L1, MCL1). This has been specifically demonstrated in CLL14²⁵ and in CAPTIVATE,²⁶ including the absence of mutations in BTK and PLCG2, suggesting that limited time pressure on the CLL clones is insufficient to drive major clonal selection, opening the possibility of retreatment with the same class of drug at relapse. In summary, randomised controlled trials of V+I (fixed-duration and MRD-directed) have demonstrated superiority over CIT across all age groups. Similarly, V+O shows superiority over FCR/BR and CO. V+A (and in additional combination with obinutuzumab) has similarly shown efficacy over FCR/BR. Data from FLAIR support the efficacy of MRD-directed V+I over I alone,¹⁷ but there is otherwise no direct comparative data between these different combinations (especially compared to fixed duration regimens), and therefore, no specific recommendation in terms of treatment efficacy can be given between the current UK and globally approved regimens. Toxicity considerations are given below. While MRD-guided approaches utilising longer regimens of V+I appear promising, this approach remains investigational and unlicensed.

Continuous BTKi therapy

Three cBTKi (ibrutinib, acalabrutinib and zanubrutinib) are currently available for treatment-naïve CLL, all of which have demonstrated superiority over CIT in large, randomised trials. Ibrutinib and acalabrutinib are licensed with anti-CD20 monoclonal therapy. Since the 2022 guideline, zanubrutinib has been licensed. These data and updated analyses for ibrutinib and acalabrutinib are discussed here.

Ibrutinib

Ibrutinib was the first-in-class BTKi licensed for treatment-naïve CLL patients, given as continuous monotherapy or in combination with a monoclonal antibody. After 10 years follow-up, in the pivotal Phase III RESONATE-2 study, the ibrutinib arm displayed a superior median PFS of 8.9 years [HR 0.16 (95% CI 0.12–0.22)] censored for crossover versus chlorambucil and a 9-year OS rate of 68% for ibrutinib.²⁷ Two studies have investigated ibrutinib in combination with rituximab (IR), the ALLIANCE A041707¹⁹ and the UKFLAIR study,²⁸ with the ALLIANCE study showing no additional benefit in adding rituximab to ibrutinib. Both FLAIR and the E1912²⁹ study showed a PFS and OS benefit for ibrutinib over FCR. In contrast, the ALLIANCE demonstrated no OS advantage for ibrutinib over BR. Despite these efficacy outcomes, concerns regarding the toxicity of long-term ibrutinib have led to the preferential use of second-generation agents. As a result, ibrutinib is no longer recommended for first-line initiation, though patients already receiving it and tolerating it well may continue.

Acalabrutinib

Acalabrutinib is a second-generation BTKi, licensed with and without obinutuzumab for the treatment-naïve CLL. The ELEVATE-TN trial evaluated acalabrutinib monotherapy in comparison to the combination of obinutuzumab–acalabrutinib (A+O) and to CO. Six-year PFS of acalabrutinib compared to CO was 62% vs. 17% [HR 0.24(95% CI 0.17–0.32)]. The A+O combination led to significant improvement in PFS versus acalabrutinib, with a HR of 0.58 (95% CI 0.39–0.86, 6-year PFS 78%), but at the expense of increased infections, neutropenia and the requirement for infusions.³⁰ There was no difference in OS between the two acalabrutinib arms [HR 0.69 (95% CI 0.11–1.09)]. PFS at 6 years was comparable for acalabrutinib monotherapy and A+O according to IGHV mutation status and TP53 status, confirming observations previously reported for ibrutinib.

Zanubrutinib

The pivotal SEQUOIA trial compared continuous zanubrutinib with six cycles of BR and established zanubrutinib as an available therapy. Patients with TP53 aberrations were excluded from the randomised trial and were enrolled in a separate single arm trial. Zanubrutinib showed better PFS compared to BR, with a HR 0.42 (95% CI 0.28–0.63)³¹ and numerically 82% vs. 50% at 42 months follow-up, regardless of IGHV status.¹⁸ In summary, both acalabrutinib and zanubrutinib monotherapy are efficacious in patients with no TP53 disruption and are options for initial treatment in this setting and preferred over ibrutinib. Both acalabrutinib and Zanubrutinib are NICE/SMC recommended for use in treatment-naïve CLL patients aged ≥65 years and/or those with comorbidities (CIRSG score ≥ 6). Despite extensive randomised data supporting ibrutinib-based treatment, it is not NICE/SMC recommendation in this setting and is in addition less preferred due to concerns regarding toxicity. With no trials directly comparing any of the available, licensed cBTKis in the first-line setting no specific recommendation can be given between the choice of

acalabrutinib versus zanubrutinib. Finally, despite the high efficacy of the A+O combination, it is not currently NICE/SMC recommended, and the regimen carries a higher risk of toxicities.

Patients with TP53 disruption

TP53 mutation and/or deletion in CLL has historically been associated with poor outcome due to a combination of chemoresistance and genomic instability with an increased risk of Richter transformation.³² First-line treatment options for CLL patients with TP53 disruption include BTKi treatment and venetoclax monotherapy (the latter only where BTKi are contraindicated). Idelalisib–rituximab can also be offered if both of the former classes of drug are unsuitable. Current evidence on fixed-duration V+O or V+I (discussed below) suggests that continuous therapy might be preferred, although studies comparing retreatment with fixed-duration therapy versus continuous therapy are needed to establish this firmly.

Continuous therapy

The only randomised evidence demonstrating superiority of BTKi over CIT as the first-line therapy for TP53-disrupted CLL originates from the ELEVATE-TN trial, which included a subgroup of patients with TP53 disruption. Despite small numbers in each arm (23 for acalabrutinib and 25 for CO), 6-year PFS for patients with TP53 aberrations was 56% for acalabrutinib, 56% for acalabrutinib–obinutuzumab (i.e. no benefit for addition of obinutuzumab) and 18% for CO. For patients with TP53 disruption, outcomes with acalabrutinib were similar to those observed for the entire acalabrutinib cohort (6-year PFS 56%).³⁰ Single-arm trials of ibrutinib and zanubrutinib (cohorts of 34 and 110 patients respectively) have shown a 6-year PFS of 61% for ibrutinib³³ and a 79% PFS at 42 months for zanubrutinib.¹⁸ Data on venetoclax monotherapy in patients with treatment-naïve, TP53 disrupted CLL are available mainly from retrospective studies (prospective studies are small³⁴). The largest study (n = 35)³⁵ showed a 4-year PFS of 84%. Despite the low numbers and retrospective nature, venetoclax monotherapy is effective in TP53 disrupted patients and is recommended by NICE/SMC for patients unable to tolerate BTKi. Data on idelalisib-R include a phase 2 trial of treatment-naïve patients (nine patients had TP53 aberration)³⁶ and a phase 3 trial of relapsed CLL not suitable for chemoimmunotherapy (46 patients with TP53 aberrations were included).³⁷

Fixed-duration venetoclax-based therapy

There are limited data supporting the use of V+I as initial therapy for CLL patients with TP53 disruption. Analysis of 29 patients with del(17p) or TP53 mutation in the CAPTIVATE trial of V+I in younger, fitter patients showed CR/CRi (complete remission/complete remission with incomplete count recovery) and bone marrow uMRD of 52% and 45%, respectively, at 36 months²⁶ and 45% PFS at 54 months.³⁸ Among 46 patients with TP53 mutation/deletion included in the CLL14 trial, V+O conferred a better outcome (median PFS and TTNT (time to next treatment) of 57.3 and 51.9 months, respectively) than CO.²⁴ Despite PFS being shorter than for continuous therapy with BTKi, V+O or V+I remains a valid choice depending on patient factors. There are currently no data directly comparing V+O with V+I in patients with TP53 disruption. Venetoclax combined with zanubrutinib has shown preliminary 24 months PFS of 92%.³⁹ In summary, both continuous BTKi and venetoclax monotherapy are options for the treatment of TP53 disrupted patients (the latter only when BTKi are contraindicated). The fixed-duration regimes (V+O and V+I) are also licensed and funded in the United Kingdom for this group although, noting small sample size, efficacy appears lower than for continuous BTKi and is an important consideration when making treatment choice in partnership with the patient (Tables 1 and 2). Of the continuous therapies, idelalisib-R is rarely indicated due to excess toxicity over BTKi or venetoclax. As for patients without TP53 disruption, ibrutinib is no longer recommended for first-line initiation although patients already on treatment and tolerating it well may continue.

CHOOSING THE OPTIMAL FIRST-LINE THERAPY

The large number of approved options for untreated CLL provides clinicians with the challenge of choosing from a range of highly effective regimens. Important factors to consider are risk factors relating to CLL biology, past medical history/co-morbidity, concomitant medication and patient choice (Figure 1, Table 1). Prior to initial therapy, all patients should be tested for TP53 disruption (by mutation analysis and FISH for del(17p)) and for IGHV mutation status to guide treatment choice and inform prognosis. The patient should be invited to participate actively in the decision-making process, and their carer if the patient so wishes (NG197, Overview|Shared decision-making|Guidance|NICE). Data regarding each of these features are discussed below to inform the decision-making; a full discussion should include the results of any relevant investigations (e.g. genomic results), the availability of any appropriate clinical trials, the potential benefits

and disadvantages of each regimen with respect to efficacy and toxicity and the patient's personal preferences. Finally, it is important to note that while randomized controlled trials have established the efficacy of each available regimen compared to CIT, there are very limited head-to-head comparisons between these treatment options. Differences in apparent efficacy across studies may reflect differences in trial design, patient population, treatment duration and follow-up and must therefore be interpreted with caution.

BIOLOGICAL FACTORS INTRINSIC TO CLL

The relevance of TP53 aberrations has been discussed already. Among other biological prognostic factors, IGHV status remains the most important for CLL progression and outcome in the non-CIT era.^{14,16,18,22,40–42} It is recommended that all CLL patients are tested for IGHV mutation status prior to initial therapy. Since IGHV mutational status is fixed at the point of malignant transformation and not altered by therapy,^{43,44} testing does not need to be repeated. Despite the underpowered subgroup analysis employed in most studies, unmutated IGHV is consistently associated with earlier disease progression after fixed-duration therapy but seems to have less impact in the setting of continuous therapy. In contrast, patients with mutated IGHV have long durable remissions with all therapies, being especially the case for those patients receiving the fixed-duration regimens of V+O and V+I. Therefore, although there are no prospective studies demonstrating improved outcome for patients with mutated IGHV who receive continuous therapy, it is nevertheless reasonable to take IGHV status into account when choosing treatment, particularly if other considerations are finely balanced (Table 1). 'Bulky disease', that is, lymph nodes >5 cm have been shown to be an independent negative prognostic factor for treatment with V+O,⁴⁵ whereas similar PFS, OS and undetectable MRD rates are achieved in patients with bulky disease treated with V+I.²¹ Other biological determinants of outcome following CIT (del(11q), trisomy 12 and del(13q) have little or no prognostic value in the context of BTKi and BCL2i) therapy¹⁴ and are not required.

TOXICITY

Regarding the safety of venetoclax-containing fixed-duration regimens, the most important toxicities are neutropenia, diarrhoea and tumour lysis syndrome (TLS). Neutropenia/febrile neutropenia associated with the V+O regimen were 51.9%/4.2% in CLL14 and 61%/7.8% in CLL13.¹⁶ For patients receiving V+I, grade ≥ 3 neutropenia/febrile neutropenia occurred in 34.9%/1.9% in the GLOW study and 33%/0.6% in CAPTIVATE. In clinical practice, weekly G-CSF is commonly used to manage neutropenia. However, it should be noted that there is no prospective evidence that this approach prevents infections in the context of these combinations. Diarrhoea of any grade/grade ≥ 3 diarrhoea associated with V+O were 27.8%/1.8% in CLL14 and 32.9%/1.8% in CLL13. For V+I, the corresponding figures were 50.9%/10.4% in GLOW and 62%/3% in CAPTIVATE.^{22,42} Risk of TLS can be mitigated by delaying the start of venetoclax until after a full cycle of obinutuzumab (V+O) or 3 months of ibrutinib (V+I). The incidence of TLS was 11% in CLL13 (1.7% clinical TLS) and 1.4% biochemical TLS (no clinical TLS) in CLL14. No cases of TLS were reported in GLOW or CAPTIVATE. Please refer to the Summary of Product Characteristics and BSH guideline on TLS on how to avoid and manage TLS risk (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.70092>). V+I was well tolerated in CAPTIVATE and FLAIR, which enrolled younger, fitter patients. The incidence of key adverse events such as grade 3 neutropenia and sudden death (n = 4) was higher in GLOW, which enrolled older, less fit patients. In GLOW, grade 3 and 4 adverse events associated with V+I and CO were neutropenia (34.9% vs. 49.5%), infections (17% vs. 11.4%) and diarrhoea (10.4% vs. 1%). 22.6% of participants discontinued V+I due to toxicity.²⁰ The higher early treatment-related mortality in the V+I arm of GLOW compared with the control arm highlights the need for caution when using the regimen in older, less fit patients and the importance of considering cardiovascular comorbidities that are relevant to ibrutinib.^{16,20,42} Finally, the most common reported adverse event reported in the AMPLIFY trial assessing A+V, A+V with obinutuzumab (A+V+O) and the CIT comparator was neutropenia 26.8% (A+V), 35.2% (A+V+O), 32.4% (CIT) infections (all grades/grade > 3) A+V 51%/12%, A+V+O 54%/24%, CIT 32%/10%. Atrial fibrillation was infrequent: A+V: 0.7%, A+V+O: 0.8% and CIT: 0.8%; hypertension rates (grade 3) were A+V: 2.7%, A+V+O: 2.1% and CIT: 0.8%.²³ The safety profile of BTKi is well described. Non-haematological toxicities include diarrhoea, fatigue, upper respiratory tract infection, atrial fibrillation and hypertension. A meta-analysis of 15 large clinical trials showed a pooled rate of grade ≥ 3 diarrhoea of 1% (95% CI, 1–2%), grade ≥ 3 upper respiratory tract infection 1% (95% CI, 0–2%), grade ≥ 3 atrial fibrillation 1% (95% CI, 1–2%) and hypertension 4% (95% CI, 2–7%). Neutropenia was the most reported haematological adverse event, with a pooled rate of grade ≥ 3 neutropenia of 17% (95% CI, 13–22%).⁴⁶ A lower incidence of atrial fibrillation/flutter (9.4% vs. 16%; p = 0.02), hypertension (9.4% vs. 23.2%) and bleeding events (38% vs. 51.3%) for acalabrutinib compared to ibrutinib, with discontinuation due to toxicity of 14.7% and 21.3%, was observed in a trial comparing second-generation BTKi with ibrutinib ELEVATE R/R.⁴⁷ In the ALPINE trial, zanubrutinib was associated with less atrial fibrillation/flutter (5.2% vs. 13.3%) but not hypertension (24%

vs. 23%) compared to ibrutinib, with discontinuation due to toxicity in 14.5% vs. 22.2%.⁴⁸ Interestingly, the incidence of hyper-tension associated with zanubrutinib in the ASPEN trial of Waldenström macroglobulinaemia was lower both in absolute frequency and relative to ibrutinib (15% vs. 26%). Sudden death/ventricular arrhythmia (VA) has been documented in patients receiving both first- and 0.6–0.8 per 100 person-years for ibrutinib,⁴⁹ 0.153 (0.044 non-fatal excluding PVCs+0.109 fatal) per 100 patient-years of exposure for acalabrutinib⁵⁰ and 0.24 per 100 patient-years of exposure for zanubrutinib.⁵¹ The low frequency of these events makes it impossible to determine relative risk between the drugs. We recommend that all patients receiving BTKi should be advised about the risk of sudden death. Identifying and addressing side effects of BTKi is important throughout treatment, and it is important to be aware of a cumulative increase in the incidence of serious effects such as hypertension, atrial fibrillation and serious infection risk. Clinical trial data have reported a 41% discontinuation rate at 5 years for ibrutinib²⁷ which has been confirmed by 'real-world' data (discontinuation in 42% at 17 months).⁵² Discontinuation rates for acalabrutinib are 25% for A+O and 30% for monotherapy.³⁰ Long-term data from RESONATE and RESONATE-2 have demonstrated an ongoing incidence of new adverse events after 5 years of therapy with ibrutinib, another factor to consider when counselling patients on treatment options and planning follow-up.^{27,53} No trials have directly compared available, licensed BTKis in the first-line setting but as above, comparisons have been made in patients with relapsed or refractory CLL through the ELEVATE RR (acalabrutinib vs. ibrutinib) and ALPINE (zanubrutinib vs. ibrutinib) trials. These studies demonstrated that acalabrutinib and zanubrutinib are associated with less cardiovascular toxicity, and lower overall bleeding risk, but similar frequency of major bleeding events^{48,54} and it is reasonable to assume that these observations hold true irrespective of the number of lines of prior therapy.

OTHER MEDICAL CONDITIONS

Selection of CLL therapy should consider other medical conditions and their treatment. Pre-existing cardiovascular disease and ongoing need for anti-coagulation are important considerations that may influence the choice between BTKi and BCL2i and, if opting for a BTKi, the selection of one drug over another.⁵⁵ To help with decision-making and optimise patient safety, a thorough evaluation of cardiovascular and bleeding risk at the time of treatment initiation is required, together with ongoing control of modifiable cardiovascular risks throughout treatment. The 2022 ESC Guidelines and App can help to quantify risk in this difficult area.⁵⁶ Since the cumulative risk of infection increases with drug exposure time,⁵⁷ with reported annual grade 3+ infection rates of ~7% on long-term BTKi therapy⁴⁸ fixed-duration regimens that do not include anti-CD20 antibodies may be more attractive for patients having comorbidities that further predispose to infection, such as autoimmune disease, chronic obstructive pulmonary disease or chronic kidney disease, in order to limit the period of additional immunosuppression from CLL therapy. Renal impairment increases the risk of TLS with BCL2i. BTKi are more permissive, with reports of safe use in patients with CrCl <30 mL/min.⁵⁸ BTKi may, therefore, be a preferred option in patients with chronic renal impairment, especially if other risk factors for TLS are present, such as high tumour burden.

Referenzen

12. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, Tam CS, O'Brien SM, Saha S, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. *Blood*. 2023;142(21):1784-8.
13. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
14. Munir T, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Cwynarski K, Pettitt A, et al. Chronic lymphocytic leukemia therapy guided by measurable residual disease. *N Engl J Med*. 2023;390(4):326-37.
15. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Palletta EM, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112-20.
16. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Furstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388(19):1739-54.
17. Munir T, Girvan S, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Varghese AM, et al. Measurable residual disease-guided therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2504341>
18. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1031-43.
19. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Long-term results of alliance A041202 show continued advantage of ibrutinib-based regimens compared with bendamustine plus rituximab (BR) chemoimmunotherapy. *Blood*. 2021;138:639.

20. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin M-D, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid.* 2022;1(7):EVIDoA2200006.
21. Wierda WG, Jacobs R, Barr PM, Allan JN, Siddiqi T, Tedeschi A, et al. Consistently high 5.5-year progression-free survival (PFS) rates in patients with and without bulky baseline lymphadenopathy ≥ 5 cm are associated with high undetectable minimal residual disease (uMRD4) rates after first-line treatment with fixed-duration ibrutinib+ venetoclax for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in the phase 2 CAPTIVATE study. *Blood.* 2024;144(Supplement 1):1869.
22. Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez-Rivas JM, Benjamini O, et al. First-Line fixed-duration ibrutinib plus venetoclax (Ibr+Ven) versus chlorambucil plus obinutuzumab (Clb+O): 57-month follow-up from the GLOW study. 65th ASH Annual Meeting and Exposition 2023.
23. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2025;392(8):748-62.
24. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood.* 2024;144(18):1924-35.
25. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, Robrecht S, Zhang C, Al-Sawaf O, et al. Genetic markers and outcome with front line obinutuzumab plus either chlorambucil or venetoclax -updated analysis of the CLL14 TRIAL. *Hematol Oncol.* 2021;39(S2).
26. Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, Ghia P, Tam CS, Kipps TJ, et al. Outcomes in patients with high-risk features after fixed-duration ibrutinib plus venetoclax: phase II CAPTIVATE study in first-line chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2023;29(14):2593-601.
27. Burger JA, Barr PM, Robak TP, Owen C, Tedeschi A, Sarma A, et al. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. *Blood.* 2025. <https://doi.org/10.1182/blood.2024028205>
28. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, Broom A, Young M, Kennedy B, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):535-52.
29. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Paietta E, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. Tolerability & long-term disease control by IGHV mutation status among CLL patients on ibrutinib arm of E1912. *Blood Adv.* 2024;9(1):224-8.
30. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Patel K, Flinn IW, et al. Acalabrutinib-obinutuzumab improves survival vs chemoimmunotherapy in treatment-naive CLL in the 6-year follow-up of ELEVATE-TN. *Blood.* 2025;146(11):1276-85. <https://doi.org/10.1182/blood.20240244767>
31. Tam CS, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Osterborg A, et al. SEQUOIA: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib versus bendamustine+rituximab (BR) in patients with treatment-naive (TN) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood.* 2021;138:396.
32. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichy B, Kantorova B, Pavlova S, Tom N, et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2015;29(4):877-85.
33. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with TP53 alterations. *N Engl J Med.* 2020;383(5):498-500.
34. Stilgenbauer S, Tausch E, Roberts AW, Davids MS, Eichhorst B, Hallek M, et al. Six-year follow-up and subgroup analyses of a phase 2 trial of venetoclax for del(17p) chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2024;8(8):1992-2004.
35. Visentin A, Mauro FR, Scarfo L, Gentile M, Farina L, Reda G, et al. Continuous venetoclax in treatment-naive TP53 disrupted patients with chronic lymphocytic leukemia: a chronic lymphocytic leukemia campus study. *Am J Hematol.* 2023;98(9):E237-E240.
36. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naive older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015;126(25):268694.
37. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1391-402.
38. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, Kipps TJ, Siddiqi T, Allan JN, et al. Relapse after first-line fixed duration ibrutinib+venetoclax: high response rates to ibrutinib retreatment and absence of BTK mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) with up to 5 years of follow-up in the phase 2 Captivate study. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):633.
39. Shadman M, Munir T, Ma S, Lasica M, Tani M, Robak T, et al. Zanubrutinib and venetoclax for patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with and Without Del(17p)/TP53 mutation: SEQUOIA Arm D results. *J Clin Oncol.* 2025;43(21):2409-17.

Alberta Health Services, 2025 [1].

Chronic Lymphocytic Leukemia; Effective Date: July 2025 – Version 12

Zielsetzung/Fragestellung

1. What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?
2. What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?
3. What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Version 12 (Juli 2025), Update der Originalleitlinie von 2010

- Repräsentatives Gremium, jedoch keine Patientenbeteiligung ersichtlich.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (siehe sonstige methodische Hinweise).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig (siehe sonstige methodische Hinweise) und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: geplant für 2026.

Recherche/Suchzeitraum:

- An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015), EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases
- A search for practice guidelines published since January 2000 was conducted by accessing the websites of the following organizations: Cancer Care Ontario, British Columbia Cancer Agency, the National Comprehensive Cancer Network, the European Society for Medical Oncology, and the Italian Society of Hematology/Italian Group for Bone Marrow Transplantation

LoE

Table 3. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	<ul style="list-style-type: none"> small RCTs phase II RCTs large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> prospective cohort studies post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> retrospective cohort studies case-control studies instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)
V	<ul style="list-style-type: none"> studies without a control group case reports expert opinions review articles or narrative reviews Delphi studies cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

GoR

Table 4. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

- No formal literature search was conducted for the 2025 update, the update was based on a consensus meeting held in 2025.
- Aus der Tabelle zu den Levels of Evidence geht hervor, dass bei der Evidenzbewertung auch das Verzerrungspotenzial (Risk of Bias) berücksichtigt wurde. Es bleibt jedoch unklar, nach welcher Methodik die Bewertung des Verzerrungspotenzials bzw. der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz erfolgte (z.B. mittels Cochrane RoB-2-Tool, GRADE oder vergleichbaren Methoden).
- Eine explizite Angabe des Empfehlungsgrads (GoR) und des Levels of Evidence (LoE) für die einzelnen Empfehlungen der Leitlinie fehlen.

V. Treatment

First-Line Treatment Options

- The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with active observation. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).
- Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, targeted therapy with a preference for indefinite Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors are the preferred treatment choice for these

patients. Venetoclax-obinutuzumab and ibrutinib-venetoclax (IbrVen) may be reasonable alternatives for patients preferring fixed-duration therapy.

3. Fixed duration therapy with VO or IbrVen is favoured over continuous BTKi for most patients due to the resultant meaningful treatment-free interval and to reduced budget impact. VO is preferred over IbrVen due to the rare occurrence of cardiac deaths noted with IbrVen. IbrVen is an option in younger fit patients with lower predicted cardiac risk and in informed patients who prefer an all-oral combination.

4. Patients with unmutated IGHV have inferior outcomes compared to patients with mutated IGHV when treated with chemo-immunotherapy (CIT), making targeted therapy the preferred first-line treatment for these patients. Relatively shorter remissions are noted for unmutated IGHV patients after time-limited targeted therapy; however, duration of time off therapy remains good. Given the lack of head-to-head comparison of indefinite BTKi over fixed duration options, we favour finite therapy in these patients. Patients in whom VO cannot be safely administered (ex. those who reside a long distance from a regional or tertiary cancer centre) may consider IbrVen or continuous BTKi therapy.

5. Patients with mutated IGHV can experience lengthy remissions with many different therapies. In fit (ie. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ≤ 6) patients with mutated IGHV who are able to tolerate aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) may lead to very durable (possibly indefinite) remissions. However, this therapy is associated with a risk of secondary myeloid malignancies (~6% at 20 years). Fixed duration targeted therapies lead to very long remissions and are the preferred therapy for these patients (VO or IbrVen).

First Line Treatment Options for CLL:

The ultimate treatment goal in CLL is to achieve a long overall survival, while minimizing toxicities and improving quality of life. In the absence of a survival benefit, achieving a long PFS is a reasonable goal of therapy. Consideration of the patient's preference is always important in the determination of any treatment decision.

Fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR)

The phase III GCLLSG CLL8 trial compared the primary endpoint of PFS after treatment with FCR or FC in younger fit CLL patients.²³ Study participants included 817 patients selected for minimal co-morbidity (CIRS < 6). Median PFS was reported as 32.8 months in the FC arm and 51.8 months in the FCR arm (HR 0.56; $p < 0.0001$). Statistically significant differences were observed in OS rates between the two treatment arms (87.2% in the FCR arm versus 82.5% in the FC arm at 37.7 months, $p = 0.012$). This was the first Phase III study in CLL to demonstrate an OS advantage. Grade 3 and 4 hematological toxicity, neutropenia, and leukocytopenia rates were higher in the FCR versus FC arm (55.7% versus 39.6%, 33.7% versus 21%, and 24.0% versus 12.0%, respectively; $p < 0.0001$).²³ Based on the results from the CLL-8 trial, FCR became the standard of care chemo-immunotherapy for firstline treatment of young, fit CLL patients. Long term follow-up studies of FCR suggest that the good risk subgroup of patients with mutated IgHV and no *TP53* aberrations may potentially be cured with this approach or at least experience very prolonged PFS.²⁴

Venetoclax + Obinutuzumab

Venetoclax-obinutuzumab was compared to chlorambucil-obinutuzumab in a randomized, phase 3, open-label trial of previously untreated CLL patients with coexisting conditions.²⁵ In total, N=432 patients were randomized (1:1). Median age was 72 years, cumulative Illness Rating Scale score was median 8, and median creatinine clearance was 66.4 mL/min.

Follow-up data after a median 39.6 months²⁶ reported significantly longer PFS in the venetoclax-obinutuzumab arm (not reached) versus the chlorambucil-obinutuzumab arm (35.6 months) (HR: 0.31; 95%CI: 0.22-0.44, $p < 0.001$). Serious adverse events occurred in 53% and 48% respectively. Treatment-related death occurred in $n=1$ (sepsis) patient in the venetoclax-obinutuzumab arm, and $n=2$ ($n=1$ septic shock, $n=1$ metastatic skin squamous carcinoma) patients in the chlorambucil-obinutuzumab arm. Venetoclax-obinutuzumab was also evaluated in medically fit patients in the CLL13 trial and demonstrated similar PFS as ibrutinib-venetoclax-obinutuzumab and superior PFS compared to Ven-R, FCR, or BR²⁷.

Chlorambucil + Obinutuzumab

The GCLLSG CLL11 defined chlorambucil + Obinutuzumab (CLB-O) as the previous preferred CIT for older and unfit patients. Subsequent trials have showed improved PFS/OS utilizing novel agents. Given a fixed duration of treatment and a 56 month time to next treatment, CLB-O remains an option for very elderly and/or very unfit patients who refuse VO or have contraindications to VO.

BTK inhibitors

Ibrutinib

The open-label, phase III RESONATE-2 trial²⁸ randomized (1:1) 269 patients who were at least 65 years of age (range: 85-89; median 73 years) with a diagnosis of CLL/SLL to ibrutinib (420mg once daily) or up to 12 cycles of chlorambucil monotherapy.²⁸ The 24-month OS was also significantly improved with ibrutinib (98%) vs. chlorambucil (85%), despite a cross-over design of the study. Adverse events (any grade) occurred in at least 20% of ibrutinib patients, including diarrhea, fatigue, cough, and nausea. The OS advantage demonstrated by ibrutinib in the firstline treatment of CLL at a short median follow-up is important; however, the comparator arm (chlorambucil monotherapy) was not a standard of care treatment option, which limited the value of this study's results.

Several subsequent Phase 3 studies have compared BTK inhibition with chemo-immunotherapy.

The Alliance A041202 study compared ibrutinib with or without rituximab against bendamustine and rituximab (BR) in previously-untreated, older (≥ 65 years) patients with CLL.²⁹ PFS was significantly improved with the use of ibrutinib (87%) compared to BR (74%, HR, 0.39; 95% CI, 0.26 to 0.58; $p < 0.001$) while the addition of rituximab (88%) did not improve outcomes over ibrutinib monotherapy (HR, 1.00; 95% CI, 0.62 to 1.62; $P = 0.49$). Ibrutinib was not without toxicity and non-hematological toxicities were higher than in the BR arm (grade 3-5 non-hematological toxicities 74% for ibrutinib-containing regimens compared to 63% for BR) while hematological toxicities were higher with BR (grade 3-5 hematological adverse events 61% with BR compared to 41% with ibrutinib). Adverse events of interest with ibrutinib including atrial fibrillation and hypertension were common with atrial fibrillation occurring in 17% of patients in the ibrutinib group and 14% in the ibrutinib + rituximab group, compared to 3% with BR. Grade 3 or higher hypertension occurred in approximately 30% of ibrutinib-treated patients. Importantly, several treatment-related deaths occurred with ibrutinib including sudden cardiac deaths and 1 major bleeding event. No overall survival (OS) difference has yet been reported in this study.

The ECOG 1912 study compared ibrutinib + rituximab to chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) in a young and fit CLL population.³⁰ The results of the ECOG 1912 study are very important because in contradiction to the other frontline studies of BTKi versus chemo-immunotherapy, this study observed both a PFS and

an OS advantage of ibrutinib + R compared to FCR. The hazard ratio for PFS was 0.352 (95% CI 0.223-0.558; $p < 0.0001$) and 0.168 (95% CI 0.053-0.538; $p = 0.0003$, pre-specified boundary for superiority $p = 0.0005$) for OS, both favoured IR. No significant difference was demonstrated in PFS in the subgroup of patients with mutated IgHV. The open-label, phase 3, FLAIR trial, randomized previously untreated CLL patients (N=771) to receive ibrutinib and rituximab or FCR (1:1). After a median 53 months of follow-up, median progression free survival was not reached in the ibrutinib +R arm, compared to 67 months in the FCR arm (HR: 0.44; 95%CI: 0.32-0.60; $p < 0.001$). Serious adverse events were reported in 53% of ibrutinib +R patients compared to 54% of the FCR patients.³¹ Given data suggesting the possibility of very lengthy remissions and even potential cure with FCR in patients with mutated IGHV, we would continue to favour FCR in these patients⁴⁴. Ibrutinib toxicities were much less marked in these younger patients with only 1% of patients dying from an unexplained event (likely sudden cardiac death).

Acalabrutinib

The phase 3, multicenter, open-label ELEVATE TN trial³² randomized (1:1:1) treatment-naïve CLL patients to receive acalabrutinib-obinutuzumab, acalabrutinib monotherapy, or obinutuzumab-chlorambucil. Eligible patients (N=535) were ≥ 65 years, or 18-65 years with creatinine clearance of 30-69 mL/min or CIRS for Geriatrics score > 6 . After a median follow-up of 46.9 months, median investigator-assessed PFS was not reached (acalabrutinib-containing arms) compared to 27.8 months in the CLB-O arm (both $p < 0.001$). Post hoc analysis demonstrated that prolonged PFS was observed in the acalabrutinib+obinutuzumab arm compared to the acalabrutinib arm ($p = 0.0296$); however, the study was not powered for this comparison. The estimated 48-month PFS rates were 87% for acalabrutinib-obinutuzumab, 77.9% for acalabrutinib, and 25.1% for CLB-O. Adverse events in the acalabrutinib-obinutuzumab, acalabrutinib and CLB-O arm were 25.1%, 30.7%, and 22.6%, respectively, and this led to treatment discontinuation in 12.8%, 12.3%, and 14.7%, respectively.³³

Zanubrutinib

The phase 3 SEQUIOA trial randomized 590 patients ≥ 65 years old or ≥ 18 years old with comorbidities who had treatment-naïve CLL without del(17p) to continuous zanubrutinib versus BR. Zanubrutinib resulted in superior PFS with no difference in OS. Zanubrutinib was associated with increased risks of hemorrhage/contusion but reduced risks of serious adverse events, rashes, nausea, fever, and neutropenia compared to BR³⁴.

Ibrutinib + Venetoclax

Fixed-duration all-oral treatment with 3 cycles of ibrutinib lead-in followed by 12 cycles of I+V was studied in 159 patients ≤ 70 years old with treatment-naïve CLL in the phase II CAPTIVATE study, achieving a 2-year PFS rate of 95% (PMID: 35196370). The phase III GLOW trial randomized 211 patients ≥ 65 years old or ≥ 18 years old with comorbidities who had treatment-naïve CLL to I+V versus chlorambucil-obinutuzumab. I+V resulted in superior PFS and OS, but there appeared to be increased cardiac toxicity and early treatment-related mortality with I+V (PMID: 37944541). As such, I+V is recommended as an effective option for younger fit patients but it is generally not preferred for older patients with comorbidities. Prolonged MRD-driven treatment with I+V was also evaluated in the FLAIR trial and demonstrated superior PFS and OS compared to FCR³⁵.

Special Consideration

While it is acknowledged that there are no prospective trials for stopping continuous BTKi therapy for those who have achieved a durable remission, consideration could be given to stopping treatment for patients who have a reduced life expectancy due to co-morbidity. Patients who stopped BTKi therapy due to intolerance in a frontline treatment study, were shown to have a lengthy time to recurrence of disease (median 25 months) with an unknown time to next treatment.³⁷

Summary of frontline treatment approach in CLL:

Given the improved PFS of targeted therapies over CIT in CLL, the only subgroup of patients who are recommended to consider CIT are the young, favourable risk group who may experience cure or very prolonged remission with FCR. VO is the preferred therapy in patients with favorable risk CLL who are not accepting of the risk of myeloid malignancy associated with FCRIbrVen also represents an effective fixed-duration all-oral targeted therapy alternative to FCR. Indefinite BTKi therapy has not been compared against finite duration VO or IbrVen. But because of the predicted exponential increase in cost of indefinite BTKi therapy in favourable-risk patients, fixed duration therapy is recommended.

Treatment of Patients with del(17p) and/or TP53 mutation

Patients with *TP53* aberrations were included in several of the novel therapy vs CIT studies (Alliance, iLLUMINATE, ELEVATE-TN and CLL14). Outcomes in patients with *TP53* aberrations are inferior to those with intact *TP53* with all fixed duration regimens examined whereas outcomes were not notably different in *TP53* aberrant vs intact for frontline continuous BTKi studies, making indefinite BTKi the preferred treatment for patients with del(17p) and/or *TP53* mutation.³⁸ However, patients preferring a fixed-duration regimen may reasonably be treated with VO (5-year TTNT 48% in CLL14) or IbrVen (54-month PFS 45% in CAPTIVATE)³⁹.

Referenzen

23. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-1174. doi:10.1016/S0140-6736(10)61381-5; 10.1016/S0140-6736(10)61381-5
24. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-309. doi:10.1182/blood-2015-09-667675 [doi]
25. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *The New England journal of medicine*. 06/06/2019 2019;380(23)doi:10.1056/NEJMoa1815281
26. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Sep 2020;21(9)doi:10.1016/S1470-2045(20)30443-5
27. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. May 11 2023;388(19):1739-1754. doi:10.1056/NEJMoa2213093
28. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(25):2425-2437. doi:10.1056/NEJMoa1509388 [doi]
29. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *The New England journal of medicine*. 2018;379(26):2517-2528. doi:10.1056/NEJMoa1812836 [doi]
30. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912). *Blood*. 2018;132:LBA-4. doi:10.1182/blood-2018-120779
31. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of

- a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023 May 2023;24(5)doi:10.1016/S1470-2045(23)00144-4
32. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 04/18/2020 2020;395(10232)doi:10.1016/S0140-6736(20)30262-2
33. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022 Apr 2022;36(4)doi:10.1038/s41375-021-01485-x
34. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Aug 2022;23(8):1031-1043. doi:10.1016/s1470-2045(22)00293-5
35. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N Engl J Med*. Jan 25 2024;390(4):326-337. doi:10.1056/NEJMoa2310063
37. Shanafelt T, Wang X, Hanson C, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 07/14/2022 2022;140(2)doi:10.1182/blood.2021014960
38. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC... by Dr. Othman Al-Sawaf. 2021:S146.
39. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. Apr 18 2023;14(1):2147. doi:10.1038/s41467-023-37648-w
44. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv*. Aug 9 2022;6(15):4553-4557. doi:10.1182/bloodadvances.2022007812

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2025) am 30.12.2025

#	Suchschritt
1	[mh ^"Leukemia, B-Cell"] OR [mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(cll OR sll OR bcll):ti,ab,kw
3	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
4	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
5	(b NEXT lymph*):ti,ab,kw
6	(#3 AND #4) OR #5
7	(leu*emia*):ti,ab,kw
8	#6 AND #7
9	((("b-cell" AND malignan* AND (disrupt* OR "low-grade"))) OR ("b-cell" NEXT malignan*)):ti,ab,kw
10	((small OR "well-differentiated") AND lymphoma* AND (cell OR lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid)):ti,ab,kw
11	((richter* OR paraimmunoblasti*) AND (syndrom* OR transformation*)):ti,ab,kw
12	((large NEXT cell*) OR largecell*) AND transformation*):ti,ab,kw
13	{OR #1-#2, #8-#12}
14	#13 with Cochrane Library publication date from Dec 2020 to present
15	#14 with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present
16	#14 NOT #15

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 30.12.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Leukemia, B-Cell [mh:noexp] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab] OR bcll[tiab]
3	chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]

#	Suchschritt
5	(#3 AND #4) OR b-lymph*[tiab]
6	#5 AND (leuk*emia*[tiab] OR leuc*emia*[tiab])
7	(b-cell[tiab] AND malignan*[tiab] AND (disrupt*[tiab] OR low-grade[tiab])) OR b-cell malignan*[tiab]
8	(small[tiab] OR well-differentiated[tiab]) AND lymphoma*[tiab] AND (cell[tiab] OR lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab])
9	(richter*[tiab] OR paraimmunoblasti*[tiab]) AND (syndrom*[tiab] OR transformation*[tiab])
10	(large-cell*[tiab] OR largecell*[tiab]) AND transformation*[tiab]
11	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	((((#12) AND ("2020/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
14	(#11) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (revie[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab])) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
15	((((#14) AND ("2020/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND

#	Suchschritt
	animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
16	(#15) NOT (#13)
17	(#16) AND ("2023/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	#16 NOT #17

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.01.2026, überprüft am 19.05.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia, ver.12 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2025. [Zugriff: 19.05.2026]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 19.05.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Leitlinienreport_2.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL); S3-Leitlinie; Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 19.05.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/Version_2/LL_CLL_Langversion_2.0.pdf.
4. **Nascimento AD, Curado D, Montezuma T, Barbosa WB, Machado-Rugolo J, Fachi MM.** Efficacy and safety analysis of the use of ibrutinib associated with rituximab for the first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Hematol Transfus Cell Ther* 2025;48(1):106234. <https://dx.doi.org/10.1016/j.htct.2025.106234>.
5. **Walewska R, Eyre TA, Bloor A, Follows G, Iyengar S, Johnston R, et al.** 2025 British Society for Haematology guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2025;207(6):2296-2313. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.70100>.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-111-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	3. Juni 2026

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die chronische lymphatische Leukämie (B-CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa.</p> <p>Sie ist klinisch, biologisch und damit auch prognostisch sehr heterogen.</p> <p>Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren, mit großer Altersspannbreite.</p> <p>Die Definition der Diagnose ist nach dem International Workshop on B-CLL (iwB-CLL) aus dem Jahre 2018 durch die Erfüllung der folgenden Kriterien gegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von mindestens 5000/µl klonalen B-Lymphozyten im peripheren Blut über mindestens drei Monate. • Unterhalb dieses Wertes wird eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) festgestellt werden, wenn keine Krankheitszeichen (B-Symptome, Lymphadenopathie, Hepatomegalie, Splenomegalie, Zytopenie etc.) vorliegen. • Vorherrschen kleiner, morphologisch reif wirkender Lymphozyten in der zytologischen Untersuchung des Blutausstrichs (Ausnahme: subleukämische Verlaufsform). • Koexpression der B-Zell-Antigene CD19 und CD23 mit dem T-Zell-Antigen CD5 in der multiparametrischen Immunphänotypisierung. • Relativ schwache Expression von Oberflächenimmunglobulin, CD20 und CD79b. Durch die Leichtkettenrestriktion (Igκ oder Igλ), vorzugsweise durch Doppelmarkierung von CD19/Igκ oder CD19/Igλ, kann die Monoklonalität der Lymphozyten im peripheren Blut relativ einfach nachgewiesen werden.

Auch wenn die Diagnosestellung bei der B-CLL (die T-Zell-Variante wird hier nicht diskutiert) sehr einfach, rigoros standardisiert und klar definiert ist, ist die Stellung einer Therapieindikation bei dieser Erkrankung sehr viel komplexer und unterliegt individualisierenden Faktoren auf Seiten des Patienten und (was wissenschaftlich schwer zu erfassen ist) auch des beratenden Arztes.

Die Erkrankung führt nicht bei jedem Patienten zu Symptomen und muss daher nicht in jedem Fall behandelt werden. In Einzelfällen kann die Erkrankung daher über viele Jahrzehnte als „unbehandelte Nebendiagnose“ beobachtend begleitet werden.

Der Grund hierfür liegt in der besonderen Biologie der niedrig-malignen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-NHL), zu denen die B-CLL als deren wichtigster und häufigster Vertreter gerechnet wird.

Ein Verständnis für die besonderen diagnostischen und therapeutischen Algorithmen bei den niedrig malignen B-NHL setzt ein Verständnis für die Ausnahmesituation voraus, die bei dieser Gruppe von Erkrankungen besteht.

Daher muss bei den niedrig malignen B-NHL eine Behandlungseinleitung in jedem Einzelfall durch eine spezifische Konstellation von Symptomen, Krankheitszeichen und klinischen, laborchemischen sowie (in den letzten Jahrzehnten von zunehmender Bedeutung) vor allem molekularbiologischen und molekulargenetischen Risikofaktoren gerechtfertigt werden.

Dieses ist für den Patienten eine besondere Herausforderung, da er trotz der psychologisch eigentlich immer belastenden Diagnosestellung einer bösartigen leukämischen Erkrankung oft über viele Jahre oder sogar über Jahrzehnte keine Therapie erhält und auch bei möglicherweise bestehendem starken subjektivem „Therapiewunsch“ („Ich möchte das loswerden.“) eine Behandlung durch den Arzt nicht einfach erzwingen kann.

Zugleich ist die besondere Natur der niedrig malignen B-NHL eine Herausforderung für den behandelnden Arzt, der in jedem Einzelfall eine individuelle Abwägung über den Nutzen und das Risiko einer einzuleitenden Behandlung vornehmen muss. Im Gegensatz zu praktisch allen anderen bösartigen Erkrankungen bedeutet die Diagnose eines niedrig malignen B-NHL keinesfalls automatisch die Notwendigkeit zur Einleitung einer Therapie.

Im Gegenteil: Bei vielen Fällen von B-NHL entspricht es dem modernen Stand der Kunst („state of the art“), auf die Diagnosestellung eines niedrig malignen B-NHL durch eine Phase der reinen Beobachtung zu reagieren, die ihrerseits unter Umständen, Monate, Jahre, Jahrzehnte und selten auch lebenslang anhalten kann.

Die aus der Natur der Erkrankung und der von ihr betroffenen Patienten heraus entstehende Heterogenität der klinischen Konstellationen, in denen eine individuelle Entscheidung über den Beginn und die Zusammensetzung und Zielrichtung einer medikamentösen Therapie gefällt werden muss, bringt es dabei unausweichlich mit sich, dass in Einzelfällen und unter bestimmten Bedingungen ein gewisses „Irrtumsrisiko“ entsteht, zum Beispiel wenn:

- Der behandelnde Arzt über zu wenig konkrete Behandlungserfahrung bei der Therapie dieser Hämatoblastose verfügt – dadurch kann sowohl eine zu späte oder unzureichend intensive Behandlung als auch eine zu frühe Behandlung und eine zu toxische Überbehandlung veranlasst werden.
- Die Persönlichkeit des behandelnden Arztes ihn auch bei formell gegebener klinischer Erfahrung zu einer besonders ängstlichen oder besonders aggressiven Vorgehensweise tendieren lässt.
- Der behandelnde Arzt seine Entscheidungen zu starr von Empfehlungen abhängig macht, in denen die Schwelle zur Therapieeinleitung unzureichend klar definiert ist.
- Der behandelnde Arzt über eine unzureichende Schulung in der Kommunikation mit Tumorpatienten verfügt. Die Vermittlung einer Entscheidung für ein abwartendes Vorgehen bei Vorliegen einer bösartigen Erkrankung setzt besondere, kommunikative Kompetenzen voraus. Liegen diese nicht vor, kann es

sein, dass sich der behandelnde Arzt (aus Überbesorgtheit oder aus dem Wunsch, sich gegen den Vorwurf der zu späten und der Unterbehandlung abzusichern) zu einem zu frühen Zeitpunkt dazu entschließt, eine B-CLL zu behandeln, die nach korrekter Betrachtung der klinischen Situation noch keine Behandlung erfordert.

Die in den Leitlinien dokumentierten Kriterien und Argumente für die Einleitung einer Therapie bei B-CLL lassen aus guten Gründen viel Spielraum zur Interpretation. Dies ist wegen der besonderen Natur der Grunderkrankung (wie oben erklärt) und der unterschiedlichen Komorbidität der Patienten sinnvoll, sogar unvermeidlich.

Allerdings kann dieser Spielraum von interessierter Seite auch benutzt werden, um die Entscheidung zur Therapie der B-CLL durch mehr oder weniger subtile Methoden (die bis in das Design der Therapiestudien hineinreichen) zu beeinflussen. Dadurch besteht das Risiko, dass eine immer frühere, immer intensivere Behandlung durch neuere (und wirtschaftlich „interessantere“) Substanzen im Rahmen von Therapiestudien unverhältnismäßig stark bevorzugt wird.

In diesem Kontext werden die klinisch relevanten Grenzen zwischen einer Niedrig-Risiko- und einer Hoch-Risiko-B-CLL oft verwischt. Dabei unterscheiden sich die richtigen Therapiewege und die Prognose zwischen diesen beiden Polen in der Skala der „relativen Malignität“ der verschiedenen Varianten der B-CLL sehr erheblich. An der differenzierten Behandlung zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko kann man daher in gewisser Weise die Maturität und die Ausgewogenheit einer therapeutischen Leitlinie am besten erkennen. Umgekehrt muss man aufmerksam werden, wenn die Grenzen zwischen den verschiedenen Risikogruppen der B-CLL auf mehr weniger subtile Weise im Rahmen von wissenschaftlichen Vorträgen und Wissenschaftspublikationen relativiert werden.

Das Problem bei der Entscheidung zur Einleitung einer Therapie bei der B-CLL bestand dabei bis vor einigen Jahren auch darin, dass mit dieser Entscheidung der Status des Patienten unwiderruflich von „befristeter oder unbefristeter Beobachtung“ auf „unbefristete Behandlung“ verändert wurde – denn bis vor einigen Jahren war die Einleitung der Therapie gleichbedeutend mit einer praktisch lebenslangen Therapie. Dass es dabei immer wieder zu Behandlungspausen kommen konnte, änderte nichts an der grundsätzlich dauerhaften Abhängigkeit von der Behandlung.

Zugleich war die Behandlung bis vor wenigen Jahren fast immer palliativ, das heißt eine langfristige behandlungsfreie Remission (mit negativem Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD)) gab es nur in wenigen Ausnahmefällen (nach R-FC bei Subgruppen, nach allogener SZT etc., insgesamt lag der Anteil dieser Patienten im Promillebereich).

Diese Voraussetzungen gelten heute für eine wachsende Minderheit von Patienten (deren Anteil sich noch nicht gut in Prozent messend lässt) nicht mehr. Diese Patienten haben bei optimaler Behandlung durch eine moderne immunologische Kombinationstherapie eine realistische Chance auf eine langfristig stabile komplette Remission – ob diese Remission auch über Jahrzehnte Bestand haben wird, ist aufgrund der noch relativ kurzen Beobachtungszeit nach diesen modernen Therapien allerdings noch nicht gesichert.

Vereinfacht gesagt wird heute eine Behandlung der CLL erst bei Auftreten von klinisch relevanten Symptomen als gerechtfertigt angesehen. Die früher in manchen Leitlinien erwähnten schematischen Kriterien zur Behandlungseinleitung bei Erreichen bestimmter Grenzwerte werden heute in der Regel nicht mehr verwendet:

- 100.000 Leukozyten/ μ l
- Hämoglobin unter 8 g/dl
- Thrombozyten unter 100.000/ μ l

Das Auftreten von klinisch relevanten Symptomen geht allerdings praktisch immer mit einer Veränderung der Biologie und oft auch des Stadiums der Erkrankung einher. Daher ist bei Therapieeinleitung meist eine spezifische Konstellation von klinischen, bildgebenden, laborchemischen, hämatologischen, immunologischen, molekularbiologischen und molekulargenetischen Befunden vorhanden, die das individuelle Risikoprofil und damit auch die individuelle Behandlungsstrategie des Patienten definieren.

Sobald die Indikation zur Therapie einer B-CLL gestellt ist (aber nicht davor, vor allem aus psychologischen Gründen (Vermeidung von Angst), aber auch weil es keinen Vorteil in der Phase der Beobachtung erbringt), werden die folgenden prognostischen Marker nach dem CLL-IPI (International Prognostic Index für die B-CLL) bestimmt:

- Alter (\leq / $>$ 65 Jahre)
- Binet-Stadium
- β 2-Mikroglobulin ($<$ / $>$ 3,5 mg/dl)
- IGHV-Mutationsstatus
- Deletion 17p13 (FISH)
- TP53-Mutationsstatus

Dieser prognostische Index wurde auf Basis der Ergebnisse von Immunchemotherapien wie R-FC entwickelt. Zur Einschätzung des progressionsfreien Überlebens (PFS) behält er auch für moderne zielgerichtete Therapien seine Wertigkeit, für das Gesamtüberleben (OS) ist er aber nicht valide und daher ungewöhnlicherweise für die Wahl der Primärtherapie nicht relevant. Auch dies ist ein Hinweis auf die Komplexität der Therapieentscheidung bei der B-CLL.

Klassische Zeichen und Symptome der Erkrankung, die als Argumente für eine Einleitung der Therapie verwendet werden, sind (Beispiele):

Hämatologische Veränderungen

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie/Thrombozytopenie
- massive ($>$ 6 cm unter Rippenbogen) oder symptomatische Splenomegalie
- massive ($>$ 10 cm im Durchmesser) oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von $<$ 6 Monaten
- Lymphozytenverdopplungszeit $>$ 50 % in 2 Monaten (Basiswert $>$ 30.000 Lymphozyten/ μ l; bei Ausschluss anderer Ursachen (EBV))
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie (ITP, Evans-Syndrom, AIHA etc.)

Symptomatische Veränderungen

- konstitutionelle Symptome: wie ungewollter Gewichtsverlust $>$ 10 % in 6 Monaten (ohne andere Ursache), Fieber $>$ 38°C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen, Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer erklärenden Infektion = die Trias wird zusammengefasst als „B-Symptomatik“ bezeichnet (alle drei Komponenten müssen nicht obligat zusammen vorkommen)
- Fatigue

Die Auswahl der für einen individuellen Patienten bestgeeigneten Arzneimittel ist heute sehr viel komplexer als vor 20 Jahren, da heute eine Vielzahl von ähnlich wirksamen, aber verschieden wirkenden und vor allem bei den älteren Patienten verschieden verträglichen Substanzen und Substanzkombination zur Verfügung stehen (ein gutes Beispiel ist die sehr unterschiedliche kardiale Toxizität der verschiedenen BTK-Inhibitoren).

Die Auswahl der Therapeutika orientiert sich dabei im Wesentlichen an folgenden Kriterien:

- Allgemeinzustand des Patienten

- Alter des Patienten
- Komorbidität (z. B. relevante Einschränkungen in der Funktion vitaler Organe)
- Lebenserwartung auf Basis von Alter und seiner Begleiterkrankungen
- Vorbehandlung wegen anderer Erkrankung (auch von Malignomen)
- genetische und molekulargenetische Besonderheiten der CLL-Zellen

Bis etwa zum Jahr 2000 wurde die CLL im Wesentlichen wie folgt behandelt (vereinfacht):

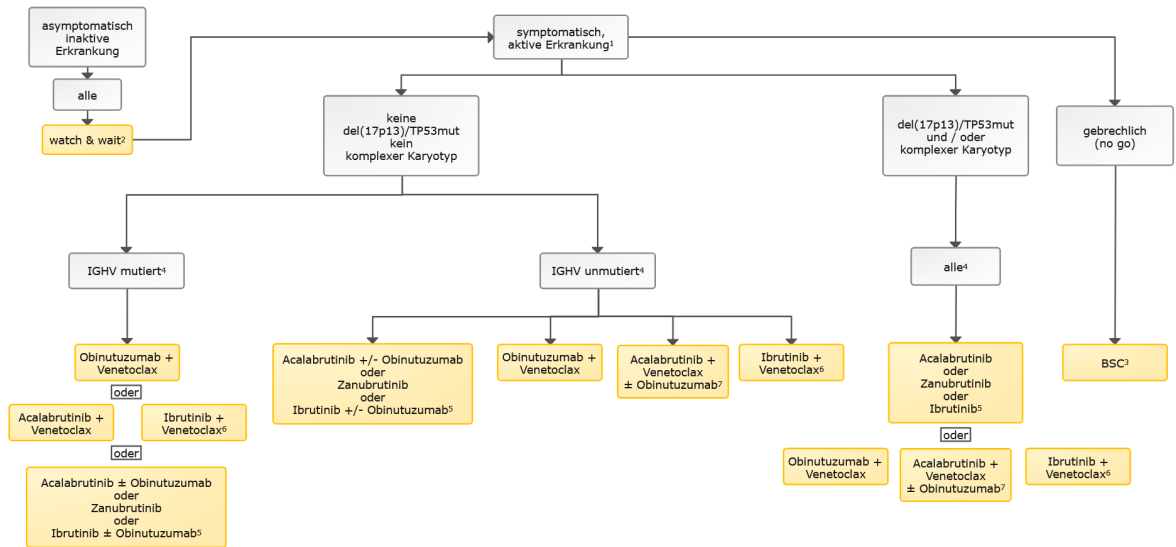
- keine Therapie bei fehlender Symptomatik und/oder fehlenden Progressionszeichen
- Bei hohem Lebensalter und geringem Progressionsrisiko erfolgte eine palliative orale Therapie mit Chlorambucil und Prednisolon.
- Bei jüngerem Lebensalter und Vorliegen von Risikofaktoren für einen aggressiven Verlauf wurde eine kombinierte Chemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab eingesetzt
- In extremen Ausnahmefällen wie bei jungen Patienten mit Richter-Transformation oder anderen aggressiven Verlaufsformen wurde auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation eingesetzt (in Europa allerdings pro Jahr nur in der Regel unter 100 Patienten).
- Der Versuch, die Erkrankung durch eine hochdosierte Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (SZT) (plus ex vivo Aufreinigung („purging“) des Apheresisates“ zu behandeln, wurde unter anderem an der Universitätsklinik Kiel in den 1990er Jahren entwickelt, in der Folge aber wegen unzureichender Ergebnisse aufgegeben. Heute spielt autologe SZT bei der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie keine Rolle mehr.

Der heute (im Jahr 2026) eingesetzte therapeutische Algorithmus ist wesentlich komplexer und beinhaltet formell zunächst folgende Substanzgruppen:

- Inhibitoren der B-Zellrezeptor-Signalübertragung
- Modulatoren der Regulation des programmierten Zelltodes
- monoklonale Antikörper gegen Epitope wie CD20
- zellbasierte Therapien wie die CAR-T-Zell-Therapie

In der aktuellen Darstellung durch die von den meisten Hämatologen genutzte Plattform Onkopedia sehen die Algorithmen für die primäre Therapie wie folgt aus:

Therapie in der Erstlinie (aus Onkopedia-Leitlinie, Stand September 2025 (1)):



Die Komplexität dieser Empfehlungen lässt sich dabei gut an den „kleingedruckten“ Hinweisen zu diesem Algorithmus erkennen:

Legende:

— palliativer Therapieansatz

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [13];

² watch & wait – abwartendes Verhalten;

³ BSC – beste supportive Behandlung (best supportive care)

⁴ Die Reihung der nachfolgenden Therapien stellt eine Möglichkeit dar (siehe Kapitel 6.1.1.1, Kapitel 6.1.1.2 und Kapitel 6.1.1.3).

Aufgrund der aktuellen Datenlage ist sie nicht verbindlich. Das individuelle Komorbiditätsprofil, Adhärenzaspekte, Applikationsaufwand/ Logistik der therapeutischen Intervention und die Pat.präferenz für die finale Therapiefestlegung sollten berücksichtigt werden.

⁵ bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib stellt Ibrutinib (+/- Obinutuzumab) weiterhin eine Therapieoption unter Beachtung von erhöhten kardialen Nebenwirkungen dar.

Acalabrutinib bzw. Zanubrutinib wurden nicht systematisch bei jüngeren/ fitten Pat. in der Erstlinientherapie evaluiert.

⁶ Bei Verwendung von I+V ist insbesondere bei älteren Pat. die kardiale Toxizität abzuwägen.

⁷ Bei Verwendung von AV+Obinutuzumab sind insbesondere bei älteren Pat. Infektkomplikationen abzuwägen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Siehe dazu den bisherigen Text und die folgenden Bemerkungen:

Dieser Algorithmus basiert auf den folgenden wesentlichen Unterscheidungsmerkmalen oder Kriterien:

KRITERIEN A (generell)

1

Patienten mit asymptomatischer und inaktiver Erkrankung, die nur beobachtet werden.

2

Patienten mit aktiver und in der Regel auch symptomatischer Erkrankung, die behandelt werden müssen.

3

Patienten die zu alt oder gebrechlich sind um eine Behandlung tolerieren zu können (dies ist eine extrem seltene Ausnahme im ganz hohen Lebensalter bei erheblicher Komorbidität betrifft deutlich unter 5 % der Patienten).

KRITERIEN B (prognoseabhängig, Genetik und Molekulargenetik)

1

Patienten mit prognostisch ungünstigen und für einen aggressiven Verlauf unter Nicht- oder Standard-Behandlung prädiktiven genetischen Aberrationen (wie del (17p13)/TP53 oder komplexer Karyotyp).

2

Patienten ohne diese Krankheitsmerkmale (prognostisch in der Regel günstiger).

KRITERIEN C (prognostische Untergruppe IGVH)

Für Patienten der oben beschriebenen Kategorie B2 gilt folgende weitere Unterscheidung:

1

Patienten mit somatischen Hypermutationen der Immunglobulin-Schwerketten (IGVH = immunoglobulin heavy chain variable region) (prognostisch günstig).

2

Patienten ohne diese Hypermutation (prognostisch ungünstig).

Aus dieser Darstellung wird erkennbar, dass die Therapie von CLL-Patienten im Erwachsenenalter nicht nach einfachen Algorithmen schematisch festgelegt werden kann.

Eine verantwortliche Entscheidung über das Vorgehen im Einzelfall setzt die Berücksichtigung der hier genannten und noch einiger weiterer hier aus Platzgründen nicht erwähnten Faktoren und Einflussgrößen voraus – dabei ist die Erfahrung in der Behandlung der CLL nur eine Komponente für die Sicherstellung einer richtigen Therapieauswahl. Von mindestens gleich großer Bedeutung ist eine gewissenhafte internistische und klinische Einschätzung der für den individuellen Patienten gegebenen, unter Umständen prohibitiven, Therapierisiken sowie seiner Fähigkeit zur Therapie-Compliance insbesondere bei einer Langzeitbehandlung oder bei Auftreten kritischer Nebenwirkungen (besonders von Infektionen).

Im Einzelfall kann daher trotz der formell gegebenen Option einer medikamentösen antineoplastischen Therapie sich auch eine rein symptomatische Therapie oder eine Nichtbehandlung als geeignet und angemessen erweisen.

Die aktuellen Empfehlungen aus der Oncopecta-Leitlinie zur Erstlinientherapie der B-CLL aus dem September 2025 (1) differenzieren die folgenden Risikogruppen:

GRUPPE 1

Günstiges genetisches Risikoprofil (mutierter IGHV-Status, keine del(17p13)/ TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)

Generelle Empfehlung:

Zeitlich befristete Therapie mit **Venetoclax/Obinutuzumab** (12 Zyklen).

Wichtigste Alternative:

Zeitlich limitierte, rein orale Therapie auf der Basis von **Ibrutinib plus Venetoclax** (oder mit Acalabrutinib plus Venetoclax).

Diese Therapie ist besonders für jüngere Patienten ohne kardiologische Begleiterkrankungen mit mutiertem IGHV-Status geeignet.

Ältere Patienten mit Komorbidität und logistischen Problemen:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) oder bei Wunsch nach einer rein oralen Therapie oder anderen Therapiehindernissen in Bezug auf die (mit einem relevanten Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom einhergehende) Venetoclax-Eindosierungsphase kann ein Zweitgenerations-BTK-Inhibitor (**Acalabrutinib** oder **Zanubrutinib**) als orale Dauertherapie erwogen werden.

Patienten mit schwerer kardialer Komorbidität (ventrikuläre Extrasystolen) etc.:

Hier ist **Venetoclax/Obinutuzumab** zu empfehlen, da hier mit dem Einsatz von BTK-Inhibitoren prohibitive kardiale Nebenwirkungen zu befürchten sind (absolute Kontraindikation).

Patienten, die keinen Signalwegsinhibitor wünschen oder dafür ungeeignet sind (kombinierte schwere kardi-ale und renale Komorbidität):

Hier kann in Ausnahmefällen auch eine Chemoimmuntherapie mit **Chlorambucil/Obinutuzumab** oder **Bendamustin/Rituximab** oder **FCR** (kontraindiziert bei Niereninsuffizienz) gewählt werden. Auf die signifikant reduzierte Wirksamkeit mit kürzerem PFS im Vergleich zu BTK- und BCL-2-Inhibitor-basierter Therapie ist dabei allerdings explizit hinzuweisen.

Patienten mit sehr hoher Tumorlast (Hyperleukozytose, Lymphadenopathie > 10 cm):

Hier kann chemotherapiebasiertes Tumordebulking mit Alkylantien wie Bendamustin oder Cyclophosphamid im Sinne einer Einzelfallentscheidung für die „Vorphase“ der eigentlichen Therapie sinnvoll sein. In der Folge kommen die oben genannten Kategorien zur Anwendung.

Patienten in sehr schlechtem Allgemeinzustand und mit kurzer Lebenserwartung aufgrund von Komorbiditäten oder nicht CLL-bedingter allgemeiner Hinfälligkeit:

Hier steht die supportive Therapie an erster Stelle. In ausgewählten Fällen kann ein Therapieversuch mit einer BTKi-Monotherapie erfolgen, da hierdurch der Allgemeinzustand gebessert werden kann.

GRUPPE 2

Intermediäres genetisches Risiko (unmutierter IGHV-Status, keine del(17p) oder TP53-Mutation, kein komplexer Karyotyp)

Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status ohne weitere genetische Risikofaktoren (keine TP53-Aberration):

Hier gelten die für Gruppe 1 beschriebenen Therapiemöglichkeiten. Die Auswahl der im Regelfall chemotherapiefreien Therapieoptionen richtet sich dann im Wesentlichen nach vorhandenen Komorbiditäten (insbesondere renal und kardial) beziehungsweise nach potenziellen Organtoxizitäten sowie möglichen Interaktionen mit unabhängig von der CLL verordneten Medikamenten.

Patienten mit unmutiertem IGHV-Status im Allgemeinen:

Hier wird eine kontinuierliche Therapie auf der Basis von Zweitgenerations-BTKi (**Acalabrutinib +/- Obinutuzumab; Zanubrutinib**) oder eine zeitlich begrenzte Therapie mit **Venetoclax/Obinutuzumab, Ibrutinib plus Venetoclax** oder **Acalabrutinib plus Venetoclax (mit oder ohne Obinutuzumab)** als primär gleichwertig angesehen.

Junge und fitte Patienten mit unmutiertem IGHV-Status (ohne kardiale Komorbidität):

Hier kann eine **Ibrutinib-Monotherapie** erfolgen.

Patienten mit unmutiertem IGHV-Status und erheblicher kardialer Komorbidität:

Hier ist **Venetoclax/Obinutuzumab** vorrangig zu empfehlen.

Auch die Kombination **Ibrutinib plus Venetoclax (I+V)** kann als zeitlich befristete Therapie (15 Zyklen) angewendet werden.

Das PFS für IGHV_{unmut} ist allerdings hier im Vergleich zur Subgruppe mit IGHV_{mut} schlechter. Dennoch liegt die Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) nach I+V für beide Subgruppen (mutiert und umutiert) nach 5 Jahren bei nur etwa 20 %.

Auch die Kombination aus **Acalabrutinib plus Venetoclax** zeigte hier ein schlechteres 3-Jahres PFS im Vergleich zur IGHV_{mut}-Subgruppe (69 % vs 86 %), wobei dieser Effekt durch die Hinzunahme von **Obinutuzumab (AVO)** fast ausgeglichen werden konnte (3-Jahres PFS für AVO: IGHV_{mut} 84 % vs IGHV_{unmut} 83 %).

Diese Dreierkombination bringt allerdings eine höhere Rate an möglichen Infektionen mit sich.

Patienten, die keinen Signalwegsinhibitor wünschen oder hierfür ungeeignet sind:

Hier kann in Einzelfällen unter Hinweis auf die schlechtere Wirksamkeit auf die klassische Behandlung mit **Chlorambucil/Obinutuzumab** bzw. **Bendamustin/Rituximab** oder **FCR** ausgewichen werden.

Gesamtgruppe mit intermediärem genetischem Risiko (IGHV_{unmut}) ohne zeitgleichen Nachweis einer Hochrisiko-Genetik, wie beispielweise TP53-Mutation/del(17p13):

Hier kann eine **kontinuierliche Therapie mit einem BTKi** oder eine zeitlich befristete Therapie mit **VenObi bzw. I+V bzw. AV** empfohlen werden. Entscheidend für die Auswahl sind hier individuelle Patientencharakteristika (wie Begleiterkrankungen, Komedikation, Patientenwunsch).

GRUPPE 3

Genetisches Hochrisiko (del(17p), TP53-Mutation, komplexer Karyotyp)

Generelle Empfehlung:

Unabhängig vom Allgemeinzustand wird der **kontinuierliche Einsatz von BTKi (Acalabrutinib oder Zanubrutinib, bei Kontraindikation auch Ibrutinib)** als primäre und wichtigste Therapie empfohlen. Die zeitlich limitierten Therapien sind als Alternative eher auf Basis von individuellen BTKi-Kontraindikationen zu diskutieren.

Empfehlung bei Kontraindikationen für BTKi :

Hier kann eine Kombination aus **Venetoclax/Obinutuzumab** (über 12 Zyklen) oder auch eine **kontinuierliche Venetoclax-Monotherapie** eingesetzt werden, auch eine zeitlich limitierte Kombinationstherapie (über 14 Monate) mit **Ibrutinib plus Venetoclax (I+V)**.

Formal ist auch die Kombination von **Acalabrutinib plus Venetoclax (+/- Obinutuzumab; AV/AVO)** zugelassen.

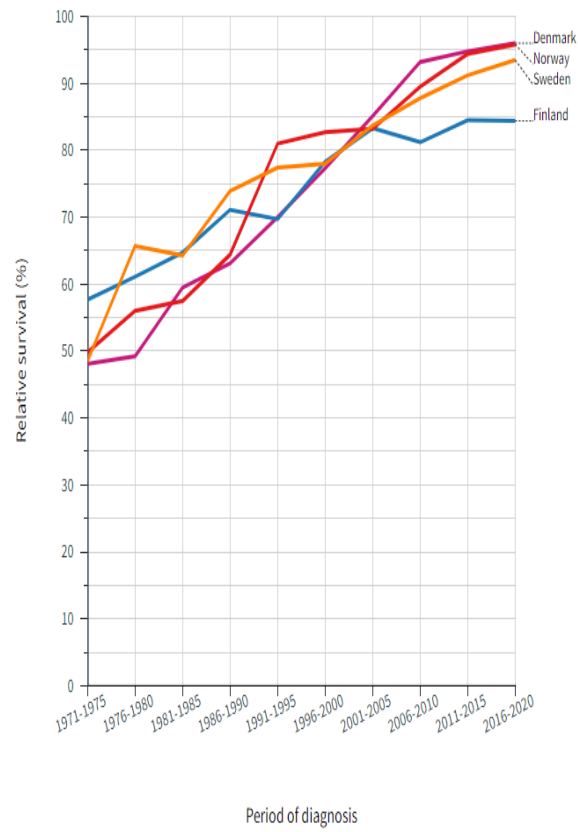
Die Verbesserungen in der Prognose der B-CLL lässt sich am besten durch die auf epidemiologischer Basis erhobenen umfassenden Daten der NORDCAN-Gruppe demonstrieren.

In der Folge werden Grafiken für das relative 5-Jahres-Überleben von weiblichen und männlichen Patienten mit B-CLL den letzten Jahrzehnten in den skandinavischen Ländern dokumentiert (einmal Stand 2020, Überichtsgrafik zur Mortalität, einmal Stand 2023):

5-year age-standardised relative survival (%), Females

Chronic lymphatic leukaemias

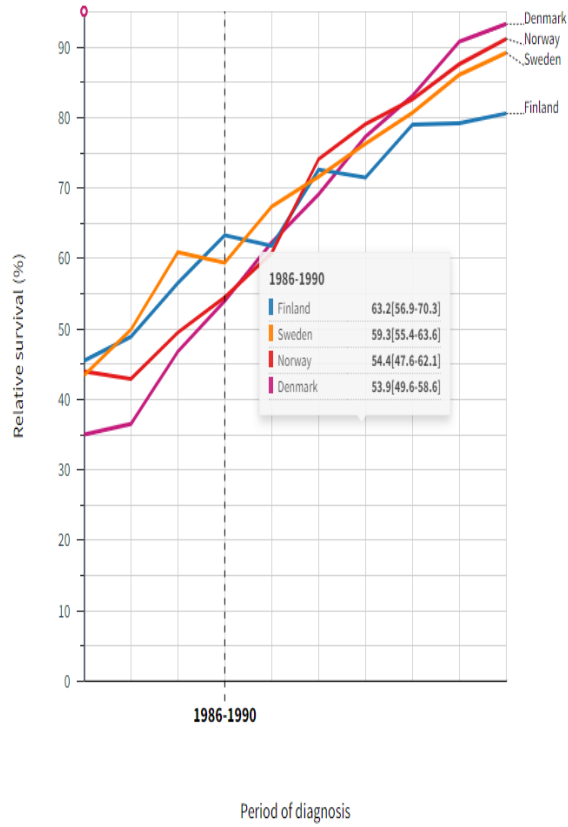
Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden

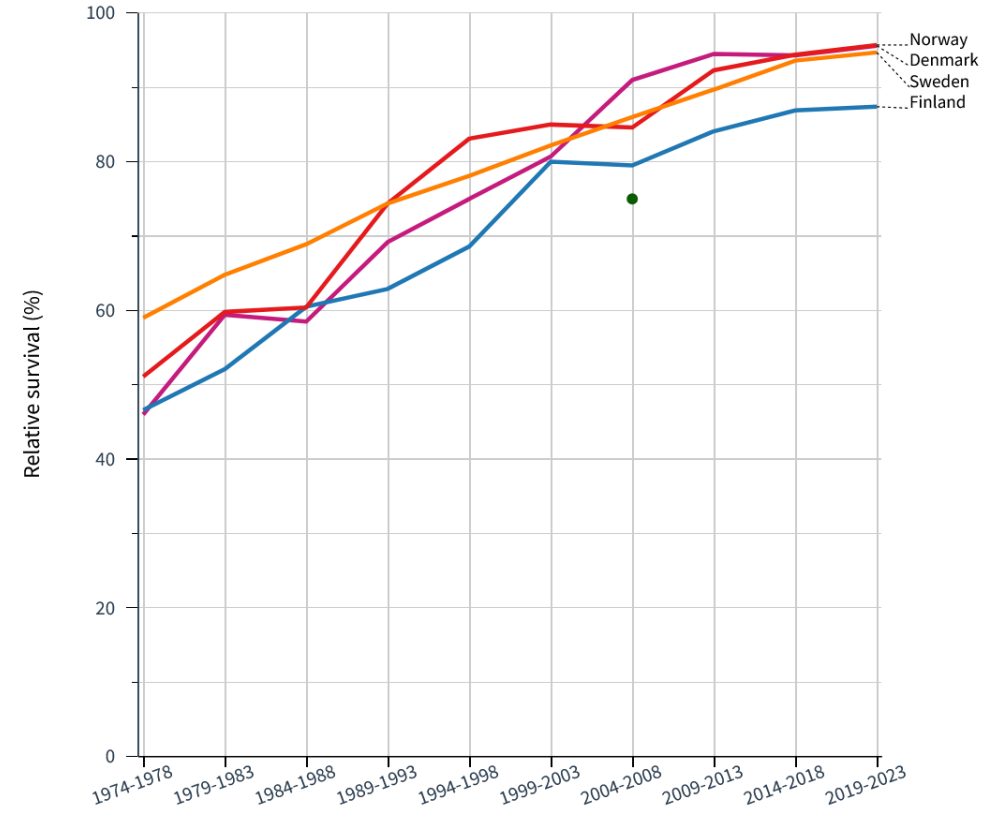
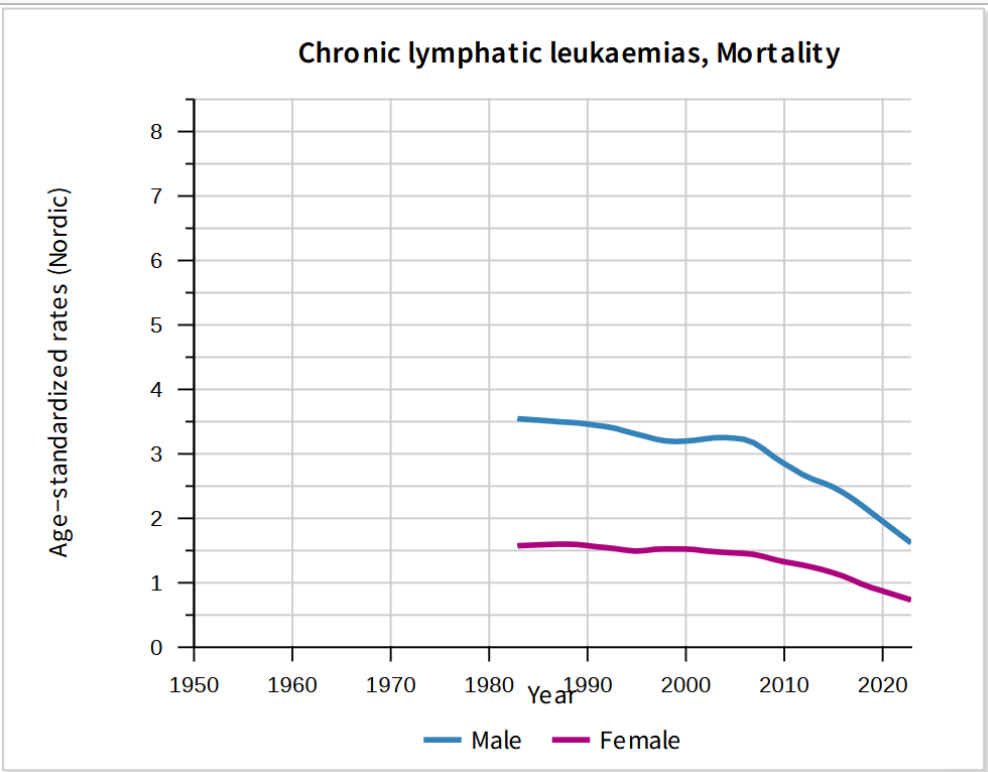


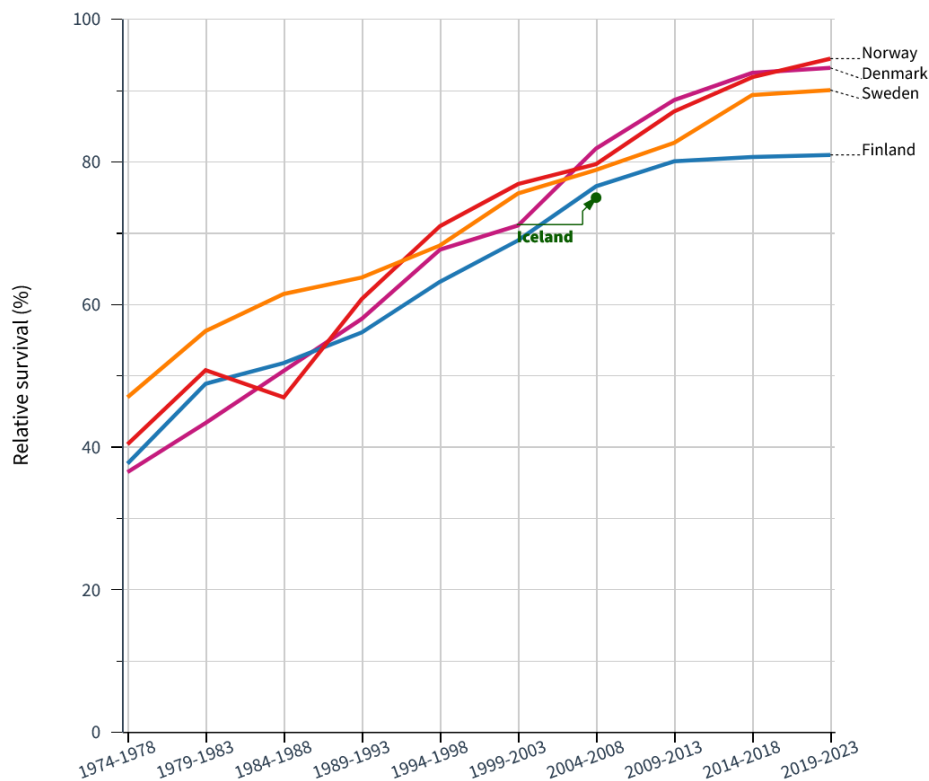
5-year age-standardised relative survival (%), Males

Chronic lymphatic leukaemias

Denmark - Finland - Iceland - Norway - Sweden







Quelle: NORDCAN ist eine interaktive Online-Datenbank und ein Analysetool, das vom International Agency for Research on Cancer (IARC) in Zusammenarbeit mit der Vereinigung der Nordischen Krebsregister betrieben wird. Es liefert jährliche Krebsstatistiken für nordische Länder (Dänemark, Finnland, Island, Norwegen, Schweden, Färöer und Grönland).

An diesen Grafiken wird interessanterweise unter anderem erkennbar, dass sich die Prognose der B-CLL in den letzten Jahrzehnten (in Skandinavien) bereits deutlich gebessert hatte, noch bevor die hier aktuell diskutierten modernen medikamentösen Möglichkeiten entwickelt worden sind. Ohne Zweifel haben also auch die traditionellen medikamentösen Behandlungsoptionen sowie die verbesserte medizinische Versorgung insgesamt (und natürlich die verbesserte supportive Therapie bei Infektionen) einen wesentlichen Beitrag dazu geleistet, dass sich die Lebenserwartung von Patienten mit B-CLL heute mehr und mehr der Normalbevölkerung in der entsprechenden Altersgruppe annähert.

Bei kritischer Durchsicht der oben dargestellten aktuellen differenziellen Therapieoptionen der B-CLL in Deutschland zeigen sich mindestens zwölf verschiedene Untergruppen, deren Besonderheiten im Rahmen der Primärtherapie unterschieden werden müssen. An dieser Beobachtung wird dabei erneut erkennbar, in einem wie großen Ausmaß die detaillierte, geduldige und gründliche Erfassung der individuellen internistischen, infektiologischen und hämatologischen Situation der Patienten die unabdingbare Voraussetzung dafür ist, eine verantwortliche und für den gegebenen Einzelfall optimale Behandlungsempfehlung auszusprechen.

Zugleich soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die hier dargestellten Algorithmen vor allem in zertifizierten hämatologischen Zentren (HAEZ nach DKG) und in Universitätskliniken weitgehend wie hier beschrieben angewandt werden. Das Gleiche gilt sehr wahrscheinlich für die Mehrzahl der niedergelassenen Hämatologen. Wesentliche Abweichungen im Rahmen der Primärbehandlung

ergeben sich in diesem Kontext vermutlich nur bei 5 bis 15 % der therapeutisch Tätigen in Deutschland. Dieser Anteil wird im Rahmen der Therapie bei refraktärer oder rezidivierter B-CLL vermutlich auf 15 bis 30 % ansteigen, unter anderem auch deswegen, da hier die individuellen Ermessensspielräume für therapeutische Entscheidungen (sowie die sie bedingenden individuellen Unterschiede zwischen den Patienten) noch einmal etwas größer sind als im Rahmen der Primärtherapie.

Referenzliste:

1. Wendtner C-M, Al-Sawaf O, Binder M, Dreger P, Gregor M, Hallek M et al. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Onkopedia-Leitlinie; September 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.