



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: 2026-B-171-z Pirtobrutinib

Stand: August 2026

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

Pirtobrutinib [zur Behandlung der CLL]

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: nicht vorbehandelte CLL

- 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)

rezidierte/refraktäre CLL

- Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021)
- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
- Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016)
- Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016)
- Venetoclax (Beschlüsse vom 16. Mai 2019)
- Zanubrutinib (Beschluss vom 15. Juni 2023)

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

**Pirtobrutinib
[zur Behandlung der CLL]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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:	
Pirtobrutinib L01EL05 Jaypirca	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Jaypirca as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
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)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Calquence in Kombination mit Venetoclax mit oder ohne Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.
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). Imbruvica als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.
Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa	Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor (PI3K-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). [...] • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto	Venclyxto wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL): • in Kombination mit Acalabrutinib mit oder ohne Obinutuzumab • in Kombination mit Obinutuzumab (siehe Abschnitt 5.1) • in Kombination mit Ibrutinib

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer 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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

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	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Bendamustin L01AA09 Levact	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Bleomycin L01DC01 Bleomedac	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohen Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Carmustin L01AD01 generisch	Carmustin ist als allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: Zweittherapie bei Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphom
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)
Cytarabin L01BC01 ARA-cell	Das Arzneimittel wird eingesetzt zur Hochdosistherapie bei: refraktären (anderweitig therapieresistenten) Non-Hodgkin-Lymphomen
Dexamethason H02AB02 generisch	Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.
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.
Ifosfamid L01AA06	Non-Hodgkin-Lymphome:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Holoxan	Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Methotrexat L01BA01 generisch	Methotrexat medac 100 mg/ml Injektionslösung wird angewendet bei: Non-Hodgkin-Lymphomen in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad
Mitoxantron L01DB07 Ralenova	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: 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
Vindesin L01CA03 Eldisine	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2026-B-171-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Pirtobrutinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Juli 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	61
Referenzen	64

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
HSCT	Allogeneic stem cell transplantation
IR	Ibrutinib plus Rituximab
IbrVen	Ibrutinib-venetoclax
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 Patienten und Patientinnen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bzw. mit rezidivierter oder refraktärer CLL, die zuvor mit keinem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.

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 *chronische 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.google.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 08.07.2026 abgeschlossen. 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 763 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)	!	+	+	+	+	!	Low risk
				overall survival (OS)	!	+	+	+	+	!	Some concerns
				severe adverse events - grades 3-4 (SAE)	!	!	+	+	+	!	High risk
FLAIR	IR	FCR		progression-free survival (PFS)	!	+	+	+	+	!	
				overall survival (OS)	!	!	+	+	+	!	
				severe adverse events - grades 3-4 (SAE)	!	!	+	+	+	!	

D1	Randomization process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

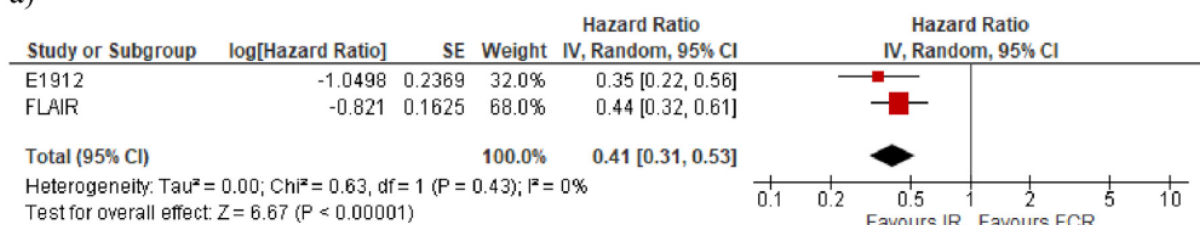
Studienergebnisse:

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

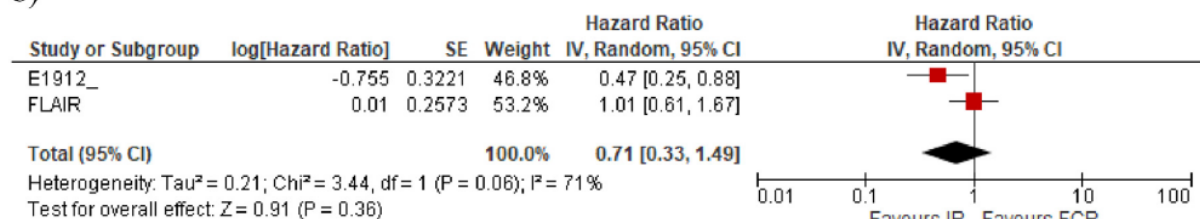
Outcome	Study	Follow up time (years)	Intervention	Participants	Events	Measure of Effect	Measure of Effect by meta-analysis
Global PFS	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	354	84	HR: 0.37; 95 % CI: 0.27–0.51	HR: 0.41; 95 % CI: 0.31–0.53
			FCR	175	74		
	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	354	37	HR: 0.35; 95 % CI: 0.22–0.56	
			FCR	175	40		
	FLAIR [18]	4.4	IR	386	59	HR: 0.44; 95 % CI: 0.32–0.60	
			FCR	385	118		
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
			FCR	71	42		
	FLAIR [18]	4.4	IR	194	38	HR: 0.41; 95 % CI: 0.28 - 0.61	
			FCR	194	77		
	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	70	44	HR: 0.27; 95 % CI: 0.11 - 0.62	
			FCR	44	15		
PFS - mutated IGHV	FLAIR [18]	4.4	IR	146	27	HR: 0.64; 95 % CI: 0.35 - 1.16	HR: 0.44; 95 % CI: 0.19 - 1.02
			FCR	148	19		
	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	354	4	HR: 0.17; 95 % CI: 0.05–0.54	
			FCR	175	10		
	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	354	21	HR: 0.47; 95 % CI: 0.25–0.89	
			FCR	175	18		
OS	FLAIR [18]	4.4	IR	386	31	HR: 1.01; 95 % CI: 0.61–1.68	HR: 0.71; 95 % CI: 0.33–1.49
			FCR	385	29		
	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	352	282	RR = 1.00; 95 % CI: 0.91–1.10; p-value = 0.924	
			FCR	158	126		
	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	352	257	RR = 0.88; 95 % CI: 0.80–0.97; p-value = 0.015	
			FCR	158	131		
SAE	FLAIR [18]	4.4	IR	384	205	RR = 0.99; 95 % CI: 0.87–1.13; p-value = 0.93	RR = 0.99; 95 % CI: 0.87–1.13; p-value = 0.93
			FCR	378	203		
	NCT02048813-E-1219 [19]	3	IR	352	282		
			FCR	158	126		
	NCT02048813-E-1219 [20]	5.8	IR	352	257		
			FCR	158	131		

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.

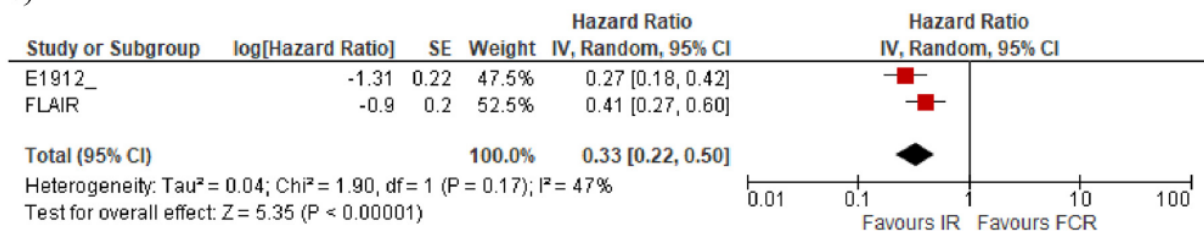
a)



b)



c)



d)

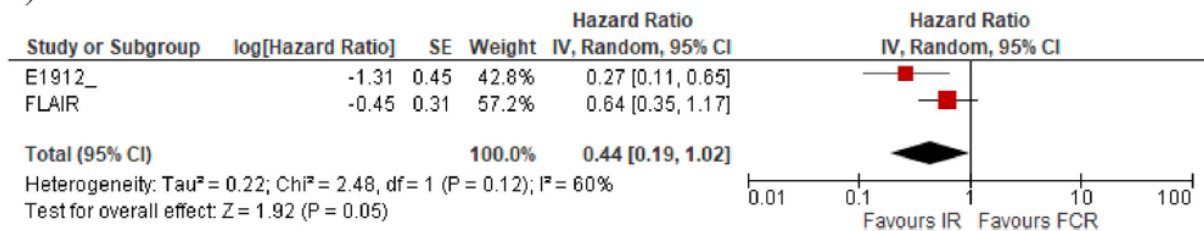


Table 3 – Certainty of evidence by Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Critical.

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					

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

Explanations:

a. 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.

b. 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.

c. 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.

d. 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.

e. 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
O	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
- Kapitel 5 „Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung“
 - neu:
 - 5.5 Wahl der Rezidivtherapie
 - aktualisiert:
 - 5.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie
 - 5.2, 5.3, 5.4, 5.6, 5.7 Wahl der Rezidivtherapie
 - 5.8, 5.9, 5.10 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

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*in-nen 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

Ge-lenkschmerzen, 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 <i>TP53</i> -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 Zweitkrebserkrankungen 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-naïve chronic lymphocytic 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 undetectable 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 bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031-1043. 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 without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *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 lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet 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 Treatment-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, Gambriel J, Azali L, Chen S, Rosen L, Palettas M, et al. Ventricular arrhythmias and sudden 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, Kamil M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib 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 Ibrutinib 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-Venetoclax 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 Venetoclax 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 venetoclax 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-Ferne1ndez 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/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-naïve, early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2022;139(2):177-187. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34758069/>

5. Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

5.2. Rezidivtherapie

5.2.1 Indikation zum Beginn der Rezidivtherapie

5.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei rezidivierter Erkrankung sollte , analog zur Erstlinientherapie, erst bei symptomatischer Erkrankung und/oder hämatopoetischer Insuffizienz eine Rezidivtherapie erfolgen (siehe Kapitel 4.1).	
	Starker Konsens	

Generell gelten im Falle eines Rezidivs die gleichen Therapieindikationen wie bei der Einleitung einer Erstlinientherapie, d.h. eine Rezidivtherapie sollte nur bei klinischen Symptomen und/oder bei hämatopoetischer Insuffizienz begonnen werden (B-Symptome, ausgeprägte Lymphadenopathie, Splenomegalie) (siehe Kapitel 4.1.1). Insbesondere sollte ein alleiniger Anstieg der MRD bei asymptomatischen Patient*innen nicht als Rezidiv gewertet werden und keinesfalls eine Indikation für eine Rezidivtherapie darstellen.

Bei Patient*innen mit einer refraktären Erkrankungssituation kann weiterhin eine Therapiebedürftigkeit bestehen und damit auch die Notwendigkeit, unmittelbar eine Folgetherapie zu beginnen.

5.2.2 Wahl der Rezidivtherapie

5.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Patient*innen mit einem Rezidiv soll , sofern eine passende klinische Studie verfügbar ist, die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

5.3	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei der Wahl der Rezidivtherapie sollen patientenindividuelle Faktoren (Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie) berücksichtigt werden (siehe Kapitel 3).	
	Starker Konsens	

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad A	Als Rezidivtherapie sollen die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	192 , 1157 , 1158 ⊕⊕⊕⊖: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊖⊖: Quality of life ⊕⊕⊖⊖: Safety	
	Starker Konsens	

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad A	Bei Einsatz von Venetoclax soll dies als zeitlich limitierte Behandlung in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper, gemäß Zulassung mit Rituximab (erste 6 der 24 Behandlungsmonate) erfolgen.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ keine Daten	[92] ⊕⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊕: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B	Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors sollten ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[157], [129], [158] ⊕⊕⊕⊕: Overall survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free survival ⊕⊕⊕⊕: Quality of life ⊕⊕⊕⊕: Safety	
	Starker Konsens	

5.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei der Wahl der Rezidivtherapie sollte der PI3K-Inhibitor Idelalisib v.a. aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur nachrangig (sofern BTK-Inhibitoren und Venetoclax keine Option darstellen) eingesetzt werden.	
	Starker Konsens	

Den Patient*innen soll, wenn möglich, die Teilnahme an einer klinischen Studie vorgeschlagen werden (siehe Empfehlung 5.2).

Bei der Wahl der geeigneten Rezidivtherapie sind verschiedene, patientenindividuelle Faktoren wie Fitness-Status, Gebrechlichkeit/Frailty, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, persönliche Präferenz bezüglich zeitlich limitierter vs. Dauertherapie entscheidend. Bezüglich der zielgerichteten Substanzen ist zu beachten, dass diese bzw. Hauptmetabolite teils über CYP3A4 metabolisiert werden und daher Wechselwirkungen zu einem starken Anstieg oder Abfall der Serumspiegelkonzentration mit entsprechend erhöhter Toxizität oder Wirkverlust führen können.

Eine Therapie mit zielgerichteten Substanzen ist jedoch grundsätzlich einer Chemoimmuntherapie vorzuziehen, auch im Falle lange anhaltender Remissionen nach einer früheren Chemo(immun)therapie. Folgende Substanzen bzw. Substanzklassen haben sich in klinischen Studien als der Chemotherapie überlegen dargestellt:

Venetoclax (+ Rituximab) - Empfehlung 5.5

Venetoclax ist ein oral verfügbarer BCL2-Inhibitor. Dieser ist bei der rezidierten/refraktären CLL zugelassen als kontinuierliche Monotherapie oder als zeitlich limitierte Therapie in den ersten 6 der 24 Behandlungsmonate kombiniert mit Rituximab. Daten für den Einsatz als Monotherapie liegen unter anderem aus einer Phase-II-Studie mit Venetoclax als kontinuierliche Monotherapie an 158 Patient*innen mit rezidivierter CLL vor. Hier wurde eine 24 Monate PFS-Rate von 54% berichtet, 11% der Patient*innen waren hierbei B-Zell-Rezeptor-Inhibitor (also u.a. BTK-Inhibitor und/oder Idelalisib) vorbehandelt [90].

Die Zulassung als zeitlich limitierte Kombinationstherapie basiert auf der Phase-III-Murano-Studie, in der 389 Patient*innen mit rezidivierter CLL Venetoclax-Rituximab über 24 Monate (Rituximab nur in den ersten 6 Monaten) erhielten. Im Vergleich zum Kontrollarm mit der Chemoimmuntherapie Bendamustin-Rituximab (für 6 Monate) waren das mediane PFS (54 vs. 17 Monate) und das OS (82,1% vs. 62,2%) deutlich überlegen [92], [159].

Zu beachten ist unbedingt das Risiko eines Tumorlysesyndroms, das für jede*n Patient*in analog zur Erstlinie individuell eingeschätzt werden und adäquat prophylaktisch behandelt werden muss. Hierzu gehört für Hochrisiko-Patient*innen ggf. auch die stationäre Überwachung.

BTK-Inhibitoren - Empfehlungen 5.4 & 5.6 Ibrutinib

Der ebenfalls oral einzunehmende BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der randomisierten Phase-III-Studie RESONATE bei 391 Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL im Vergleich zu Ofatumumab-Monotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,13; Median: nicht erreicht) und einem verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,59). Die signifikanten Vorteile in Bezug auf PFS und OS zeigten sich hierbei unabhängig von der Zytogenetik [160]. Analysen mit längerer Nachbeobachtungszeit sowie weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse [161], [162], [163].

Acalabrutinib

Der spezifische BTK-inhibierende Kinase-Inhibitor Acalabrutinib wurde auf Grundlage der Phase-III-ASCEND-Studie für die Rezidivsituation zugelassen [157]. In der ASCEND Studie wurde bei 398 Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL mit Acalabrutinib im Vergleich zu Idelalisib-Rituximab oder Bendamustin-Rituximab ein signifikant verlängertes PFS (nicht erreicht vs. 16,5 Monate) erzielt [157]. In einer ersten randomisierten Phase-III-Studie wurden die zwei BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib vs. Ibrutinib) bei Patient*innen mit rezidivierter oder refraktärer CLL und 11q- oder 17p-Deletion miteinander verglichen. In dieser nicht-Unterlegenheitsstudie zeigte sich bei gleicher Wirksamkeit (primärer Endpunkt PFS) eine geringere Rate an Vorhofflimmern/-flattern (9% vs. 16%, sekundärer Endpunkt). Unter Acalabrutinib traten seltener kardiale Ereignisse (24,1 % vs. 30 %), Blutungsereignisse (38 % vs. 51,3 %), Hypertonie (9,4 % vs. 23,2 %), Infektionen (78,2 % vs. 81,4 %) und Sekundärmalignome auf (9,0 % vs. 7,6 %). Nebenwirkungen führten bei 14,7 % der Patient*innen unter Acalabrutinib und bei 21,3 % der Patient*innen unter Ibrutinib zum Abbruch der Behandlung [129].

Zanubrutinib

Der ebenfalls orale und spezifischer wirkende BTK-Inhibitor Zanubrutinib wurde in der Phase III-ALPINE-Studie gegen Ibrutinib getestet und führte bei 652 Patient*innen mit rezidivierter CLL nach einem medianen Follow-Up von 29,6 Monaten zu einem signifikant besseren PFS (HR 0,65). Die Rate an Vorhofflimmern war signifikant niedriger (5 % vs. 13 %), ebenso unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten (15 % vs. 22 %) [158]. Auf Basis dieser Daten erfolgte die Zulassungsempfehlung von Zanubrutinib in der Rezidivsituation.

Idelalisib (+ Rituximab)- Empfehlung 5.7

Idelalisib, ein oraler PI3k-delta-Inhibitor führte in einer randomisierten Phase-III-Studie bei 416 Patient*innen mit frühem (<2 Jahre) Rezidiv einer CLL zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben verglichen mit dem CD-20-Antikörper Ofatumumab (HR 0.27). Unter Idelalisib wurden schwerwiegende und tödliche Infektionen, wie Pneumocystis-jirovecii Pneumonie (PJP) und Infektionen mit dem Cytomegalievirus (CMV) berichtet [164]. Ähnliches wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit Bendamustin-Rituximab mit bzw. ohne Idelalisib beobachtet. Es erfolgt engmaschige Überwachung der Patient*innen auf Infektionen [165]. Daher ist über die gesamte Dauer der Behandlung mit Idelalisib und über einen Zeitraum von 2 bis 6 Monaten nach Behandlungsende eine PJP-prophylaktisch zu empfehlen. Bei Patient*innen mit positiver CMV-Serologie zu Beginn der Behandlung mit Idelalisib oder anderen Hinweisen auf eine CMV-Infektion in der Vorgeschichte werden eine regelmäßige klinische und Laborüberwachung auf eine CMV-Infektion empfohlen. Bei Patient*innen mit Hinweisen auf eine CMV-Virämie und klinischen Anzeichen einer CMV-Infektion wird die Therapie mit Idelalisib beendet.

Idelalisib bzw. sein Hauptmetabolit GS-563117, ist ein starker CYP3A4-Inhibitor, wodurch die Serumspiegelkonzentration von weiteren CYP3-Substraten (u.a. Amiodaron, Simvastatin, Midazolam, Sildenafil, etc.) deutlich erhöht sein kann. Eine zeitgleiche Anwendung ist daher, wenn möglich, zu vermeiden.

5.2.3 Evidenz für bestimmte Therapiesequenzen

5.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Auftreten eines frühen Rezidivs (<2 Jahre nach der vorausgegangenen Therapie) oder refraktärer Erkrankung, sollte ein Wechsel auf eine andere zielgerichtete Substanzklasse erfolgen (Venetoclax-haltige Therapie auf BTK-Inhibitor bzw. BTK-Inhibitor auf Venetoclax).	
	Starker Konsens	

5.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Auftreten eines späten Rezidivs (>2 Jahre) nach einer zeitlich limitierten Vortherapie mit Venetoclax (in der Erstlinientherapie z.B. kombiniert mit Obinutuzumab oder Ibrutinib), kann erneut eine Venetoclax-basierte Therapie (gemäß Zulassung kombiniert mit dem CD20-Antikörper Rituximab) erfolgen.	
	Starker Konsens	

5.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei Auftreten eines Rezidivs nach Therapieabbruch eines BTK-Inhibitors aufgrund von Intoleranz/Nebenwirkungen kann der Wechsel auf einen alternativen BTK-Inhibitor erfolgen. In Einzelfällen kann zuvor eine Testung auf BTK- und PLCG2-Resistenzmutationen erfolgen.	
	Starker Konsens	

Es existiert bislang keine gute Datengrundlage für die optimale Therapieabfolge, insbesondere da die meisten Zulassungsstudien bei Patient*innen mit rezidivierter CLL erfolgten, die als Vorthherapie(n) Chemoimmuntherapie erhielten. Analog der Therapieauswahl bei der Initialtherapie ist daher die Patientenpräferenz (Dauertherapie vs. zeitlich limitiert, oral vs. intravenös, ambulant vs. (teil-)stationäre Aufdosierung) Fitness-Status/Gebrechlichkeit, (altersassoziierte) Komorbiditäten und Begleitmedikation zu berücksichtigen (siehe Kapitel 4).

Bei der Entscheidung zu einer Therapie mit einem BTK-Inhibitor, sind aufgrund der besseren Sicherheits- (und im Falle von Zanubrutinib auch besseren PFS-)Daten gegenüber Ibrutinib, Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren vorzuziehen [166], [129], [128].

Bei progredienter/refraktärer Erkrankung nach BTK-Inhibition sollte ein Wechsel auf eine Therapie mit Venetoclax-Rituximab für 24 Monate (analog MURANO) erfolgen. Die Wirksamkeit von Venetoclax-haltigen Therapien nach BTK-Inhibition ist recht gut belegt; so konnte eine Phase-II-Studie mit Venetoclax-Monotherapie an 91 Patient*innen mit zuvor erfolgter Ibrutinib-Therapie eine Gesamtansprechrate von 65% sowie ein medianes progressionsfreies Überleben von 25 Monaten zeigen [167]. Analog wurde in einer retrospektiven, multizentrischen Analyse von 321 mehrfach vorbehandelten Patient*innen mit CLL (79% mit Ibrutinib-Vorthherapie) ein Gesamtansprechen von 82% sowie ein 12-Monats-PFS und OS von 74% bzw. 82% auf Venetoclax-Therapie berichtet [168].

Patient*innen die z.B. aufgrund einer Intoleranz eine BTK-Inhibitoren-Therapie abgebrochen haben, können bei zuvor gutem Ansprechen und Fehlen von BTK-Inhibitoren-Resistenzmutationen mit einem alternativen BTK-Inhibitor exponiert werden. In einer Phase-2-Studie an 60 Patient*innen mit rezidivierter CLL, die eine vorherige Ibrutinib-Therapie beendet oder aufgrund einer Nebenwirkung abgebrochen hatten, erreichten 73% ein Ansprechen auf eine Acalabrutinib-Therapie sowie ein 2 Jahres-Überleben von 81% [169].

Bei initialer Therapie mit Venetoclax und Obinutuzumab kann bei spätem Rezidiv, also einer Remissionsdauer >2 Jahre, eine Re-Exposition erwogen werden. In einer retrospektiven Studie von 46 Patient*innen mit erneuter Venetoclax-Behandlung zeigten 79,5% der Patient*innen ein Ansprechen; nach einem medianen Follow-Up von 10 Monaten lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 25 Monaten [133]. Für die Kombination von Venetoclax mit anderen CD20-Antikörpern (z.B. Obinutuzumab) besteht aktuell keine Zulassung. Evidenz bezüglich einer möglichen, besseren Wirksamkeit von Obinutuzumab im Vergleich mit Rituximab liegt bislang nur im Rahmen von Erstlinien-Studien vor [160], [161].

Liegt bereits früher, also <24 Monate ein (behandlungsbedürftiger) Progress vor, sollte eine Therapieumstellung auf einen BTK-Inhibitor erfolgen. Mato et al. konnten in einer retrospektiven Studie an 326 mit Venetoclax vorbehandelten Patient*innen eine Gesamtansprechrate von 84% in BTK-Inhibitoren-naiven und 54% in BTK-Inhibitoren-vorbehandelten Patient*innen verzeichnen [170].

5.2.4 Stellenwert der Transplantation

Die allogene Stammzelltransplantation gilt weiterhin als einzige kurative Behandlungsoption der CLL. Aufgrund der zuvor beschriebenen vielfältigen und wirksamen Therapieoptionen sowie vor dem Hintergrund des meist fortgeschrittenen Patientenalters sowie der hiermit assoziierten Komorbiditäten und Medikationen wird die Transplantation selten eingesetzt. Insbesondere bei hierfür geeigneten, fitten Patient*innen mit Hochrisiko-CLL (TP53-mutiert/del17p sowie progredienter/refraktärer Erkrankung nach BCL2- und BTK-Inhibitor-basierter Therapie), ist eine allogene Stammzelltransplantation jedoch zu erwägen und mit dem*r Patient*in zu besprechen (siehe Kapitel 6.3).

5.2.5 Neue Substanzen

Im Progress oder Rezidiv unter BTK- oder BCL2-Inhibitoren liegen andere Resistenzmechanismen vor, als bei Versagen einer Chemotherapie.

Therapieoptionen nach BTK-Inhibitoren-Versagen

Resistenzen gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren sind zu einem wesentlichen Anteil durch Mutationen im B-Zellrezeptorsignalweg im Zielmolekül BTK (z.B. C481S) selbst, oder im benachbarten Molekül PLCG2 zu suchen. Mutationen in BTK reduzieren die Bindefähigkeit dieser Inhibitoren [171]. Mindestens bei einem Drittel der Patient*innen liegt allerdings ein Therapieversagen auf kovalente BTK-Inhibitoren vor, ohne dass sich Mutationen nachweisen lassen. Um die Resistenzmutationen zu überwinden werden verschiedene Strategien verfolgt. Sehr vielversprechend ist der Einsatz nichtkovalent bindender BTK-Inhibitoren, welche gegenwärtig klinisch getestet werden (Pirtobrutinib, Fenebrutinib, Vecabrutinib, Nemtabrutinib). Pirtobrutinib z.B. zeigte in ersten Studien eine Wirksamkeit in BTK-Inhibitoren und BTK-Inhibitoren/BCL2-Inhibitoren vorbehandelten CLL-Patient*innen [172] und ist seit Dezember 2023 von der FDA für die rezidierte/refraktäre CLL zugelassen.

In einer zweiten Strategie werden sogenannte PROTACs (Proteolysis-Targeting Chimeras = auf die Proteolyse abzielende duale Moleküle) getestet. Diese Substanzen sind anders als die oben beschriebenen Inhibitoren prinzipiell nicht mehr auf das Vorhandensein einer aktiven Domäne angewiesen, sondern können durch Bindung des Zielmoleküls dessen Abbau auslösen [173]. Klinische Daten liegen hier noch nicht vor.

Therapieoptionen bei Venetoclax Resistenz

Im Gegensatz zur Resistenz gegenüber BTK-Inhibitoren sind die Resistenzmechanismen gegenüber Venetoclax weitestgehend unabhängig von Mutationen im Zielmolekül BCL2. Zwar konnten Mutationen in BCL2 (z.B. G101V) in der Bindedomäne von Venetoclax identifiziert werden, doch lassen sich solche Mutationen in der Regel erst meist nach mindestens 24-monatiger Dauertherapie bei einigen wenigen Patient*innen nachweisen [71]. Da Venetoclax mittlerweile fast ausschließlich als zeitlich limitierte Therapie verabreicht wird, verlieren diese Mutationen zunehmend ihren Stellenwert in der klinischen Praxis. Zudem ist bisher ungeklärt, ob diese Mutationen tatsächlich alleinig für eine Resistenz verantwortlich sein können, da sie oft nur in einem kleinen Teil der Zellen auftreten [71]. Wahrscheinlicher ist, dass eine Resistenz gegenüber Venetoclax entsteht, indem die Zellen das Überleben ihrer Mitochondrien durch Regulation der Balance der anti- und pro-apoptotischen Moleküle (z.B. MCL1, BAX oder PUMA) schützen [174]. MCL1 spielt hierbei eine zentrale Rolle, da es in vielen resistenten CLL-Patient*innen hochreguliert wird und Venetoclax-Resistenz vermittelt [174], [77]. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere CLL-Zellen solcher Patient*innen ex vivo sehr sensitiv auf MCL1-Inhibitoren reagieren [174]. Allerdings ist der Einsatz spezifischer MCL1-Inhibitoren klinisch bisher nicht etabliert, da diese Inhibitoren z.T. starke Organtoxizitäten aufweisen. Verträglicher sind CDK9-Inhibitoren, die indirekt ebenfalls MCL1 hemmen können, sich aber noch in frühen Phasen der klinischen Prüfung befinden.

Thomalla et al. konnten zeigen, dass Zelltod nach BCL2-Inhibitoren Resistenz auch über extrinsische Apoptose induziert werden kann. Dabei wird der programmierte Zelltod durch Signale von außen (in der Regel durch das Immunsystem vermittelt) eingeleitet und kann ohne Beteiligung der Mitochondrien ablaufen [174]. Insbesondere Ansätze, die die T-Zell-Antwort nutzen, wie bi-spezifische Antikörper aber auch CART-Zellen (die bisher in der CLL nur unzureichend geprüft wurden) sind vielversprechende Therapiekonzepte für dieses Patientenkollektiv. Epcoritamab und Mosunetuzumab sind zwei bi-spezifische Antikörper, die an CD3 auf T-Zellen und CD20 auf B-Zellen binden und bereits im DLBCL bzw. follikulären Lymphom zugelassen sind.

Insgesamt ist Patient*innen, die insbesondere rasch refraktär auf die beschriebenen neuen Substanzen reagieren, die Teilnahme an klinischen Prüfungen zu neuen Therapiekonzepten zu empfehlen.

Referenzen

- 71.Blombery P, Anderson M, Gong J, Thijssen R, Birkinshaw R, Thompson E, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov.* 2019;9(3):342-353. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30514704/>
- 90.Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour J, Coutre S, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1973-1980. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/29715056/>
- 92.Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, D'Rozario J, Owen C, Assouline S, et al. Enduring undetectable 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/>
- 128.Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Ka\u017amierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib 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 Ibrutinib 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/>
- 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/>
- 157.Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2849-2861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/>
- 158.Hillmen P, Eichhorst B, Brown J, Lamanna N, O'Brien S, Tam C, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(5):1035-1045. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36395435/>
- 159.Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107-1120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562156/>
- 160.Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371(3):213-223. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881631>
- 161.Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy N, Coutre S, et al. Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood.* 2014;124(21):3331. URL: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.3331.3331>
- 162.Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):169-76. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555420>
- 163.Byrd J, Furman R, Coutre S, Burger J, Blum K, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood.* 2015;125(16):2497-506. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700432/>
- 164.Jones J, Robak T, Brown J, Awan F, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(3):e114-e126. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257752/>
- 165.Zelenetz A, Barrientos J, Brown J, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):297-311. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/28139405/>
- 166.Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. Acalabrutinib vs Rituximab Plus Idelalisib (IdR) or Bendamustine (BR) by Investigator Choice in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia: Phase 3 ASCEND Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.* 2019; 19:S280. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.217>

167. Jones J, Mato A, Wierda W, Davids M, Choi M, Cheson B, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65-75. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/29246803/>
168. Mato A, Roeker L, Eyre T, Nabhan C, Lamanna N, Hill B, et al. A retrospective comparison of venetoclax alone or in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody in R/R CLL. *Blood Adv.* 2019;3(10):1568-1573. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101647/>
169. Rogers K, Thompson P, Allan J, Coleman M, Sharman J, Cheson B, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2021;106(9):2364-2373. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/33730844/>
170. Mato A, Roeker L, Jacobs R, Hill B, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(14):3589-3596. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/32198151/>
171. Woyach J, Furman R, Liu T, Ozer H, Zapatka M, Ruppert A, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2286-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24869598/>
172. Mato A, Woyach J, Brown J, Ghia P, Patel K, Eyre T, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;389(1):33-44. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/37407001/>
173. Lim Y, Yoo S, Patil V, Kim H, Kim H, Suh B, et al. Orally bioavailable BTK PROTAC active against wild-type and C481 mutant BTKs in human lymphoma CDX mouse models. *Blood Adv.* 2023;7(1):92-105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36269842/>
174. Thomalla D, Beckmann L, Grimm C, Oliverio M, Meder L, Herling C, et al. Deregulation and epigenetic modification of BCL2-family genes cause resistance to venetoclax in hematologic malignancies. *Blood.* 2022;140(20):2113-2126. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/35704690/>

6 Stellenwert der zellulären Therapien bei CLL

6.3 Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

6.3.1 Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation bei CLL

6.1	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischen Hochrisiko (TP53-Aberration und/oder komplexer Karyotyp) kann eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
EK	Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren) sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
	Starker Konsens	

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2024
Empfehlungsgrad B	Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation sollte eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ keine Daten keine Daten	[205] ⊕⊕⊕⊕: Overall Survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free Survival ⊕⊕⊕⊕: Overall Response Rate ⊕⊕⊕⊕: Complete Remission keine Daten: Safety keine Daten: Quality of life	
	Starker Konsens	

Die Verfügbarkeit von Signalwegsinhibitoren, namentlich der Bruton's-Tyrosinkinaseinhibitoren (BTK-Inhibitoren) und des BCL2-Antagonisten Venetoclax, hat die Therapiealgorithmen der CLL neu definiert, sodass derzeit eine chemotherapiefreie Behandlung sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation als Standard angesehen wird. Da sich die Prognose auch der Patient*innen mit Hochrisiko-CLL durch diese modernen Therapien deutlich verbessert hat, stellt sich die Frage der allo-SZT nur noch für eine kleine Minderheit der Patient*innen mit untransformierter CLL [206].

Eine allogene Stammzelltransplantation sollte bei geeigneten Patient*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch Kapitel 6.3.2 und Kapitel 6.3.3):

- Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von zwei verschiedenen Signalwegsinhibitorklassen (BTK-Inhibitoren und BCL2-Inhibitoren)
- Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation, die klonal verwandt ist [208], [209], [205].

Eine allogene Stammzelltransplantation kann bei geeigneten Patient*innen mit CLL mit folgendem Risikoprofil in Betracht gezogen werden (siehe auch Kapitel 6.3.2 und Kapitel 6.3.3):

- Bei geeigneten Patient*innen mit dokumentiertem Therapieversagen von mindestens einer Signalwegsinhibitorklasse (BTK-Inhibitoren / BCL2-Inhibitoren) und gleichzeitig vorhandenem genetischem Hochrisiko (TP53-Aberration und/oder komplexem Karyotyp).

6.3.2 Krankheitsspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos

Die alloSZT ist derzeit die einzige Heilungsmöglichkeit für Patient*innen mit CLL [188], [210]. Sie bietet die Möglichkeit einer langfristigen Krankheitskontrolle sogar bei Patient*innen mit ungünstigem biologischen und klinischen Risikoprofil, sowie bei Patient*innen mit Therapieversagen von Signalwegsinhibitoren [191], [199], [211].

Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben liegt nach 2 Jahren bei 70-75% bzw. 50-60% [212], [213] und nach 5 Jahren bei 50-60% bzw. 35-45% [180], [184], [195], [196], [214], [215], [198]. MRD-Verlaufskontrollen zeigen, dass bei einem Teil der Patient*innen minimale Resterkrankung nicht mehr nachweisbar ist. Diese Patient*innen haben dann ein besonders niedriges Rückfallrisiko [194].

Demgegenüber können weder Venetoclax noch – zumindest in der Rezidivsituation – BTK-Inhibitoren den ungünstigen prognostischen Effekt von TP53-Aberrationen neutralisieren [55], [216], [129], [77]. Allerdings ist der nachteilige Effekt von TP53-Alterationen auf die Krankheitskontrolle durch BTK-Inhibitoren in der Rezidivsituation nicht dramatisch. Weitere Aspekte, die die Transplantationsindikation bei Versagen von nur einer Substanzklasse relativieren, sind die Dauer des Ansprechens auf Venetoclax (wenn als Primärtherapie eingesetzt), das Erreichen von uMRD unter Venetoclax (wenn als Rezidivtherapie nach BTKi-Versagen eingesetzt) [216] und die absehbare Verfügbarkeit weiterer Substanzklassen wie z.B. der nicht-kovalent bindenden BTKi [172].

Patient*innen mit Versagen beider Signalwegsinhibitorklassen (doppelrefraktäre Patient*innen) haben eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von unter 3 Jahren [170]. Bei dieser Patientengruppe könnte die allo-SZT zu einer prognostischen Verbesserung führen, auch wenn höhergradige Evidenz hierfür nicht existiert.

Patient*innen, die eine Kombination von Venetoclax und BTK-Inhibitoren mit limitierter Therapiedauer als Erstlinienbehandlung erhalten haben, würden nur dann als „doppelrefraktär“ gelten, wenn das Therapieversagen während der aktiven Behandlungsphase aufgetreten ist, ansonsten wären sie lediglich als Venetoclax-Versager einzustufen.

6.3.3 Patientenspezifische Kriterien: Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Alter [195], [214], Remissionsstatus bei Transplantation [195] und Begleiterkrankungen des*der Patient*in [184], sowie die Spenderkompatibilität sind Faktoren, die das Risiko der alloSZT allgemein beeinflussen. Standardisierte Risikoscores wie der HCTCI oder der EBMT-Risikoscore können genutzt werden, um das Mortalitätsrisiko eines*einer individuellen Patient*in besser einschätzen zu können.

6.4 Zeitpunkt und Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation

Die alloSZT erfolgt, wenn die Transplantationsindikation unter Berücksichtigung der Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos und des Patientenwunsches gestellt ist, und idealerweise nachdem durch einen erneuten Therapiewechsel ein Ansprechen erreicht wurde.

6.4.1 Konditionierungsintensität (Myeloablativ versus reduzierte Intensität)

6.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2024
Empfehlungsgrad B	Die Konditionierung bei Patient*innen mit responsiver CLL sollte Intensitäts-reduziert durchgeführt werden.	
Level of Evidence (GRADE) ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ keine Daten	[203] ⊕⊕⊕⊕: Overall Survival ⊕⊕⊕⊕: Progression-free Survival/ Event-free Survival ⊕⊕⊕⊕: Safety ⊕⊕⊕⊕: Complete Remission keine Daten: Quality of Life	
	Starker Konsens	

6.5	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Die Konditionierung bei Patient*innen mit refraktärer CLL kann mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.	
	Starker Konsens	

In nahezu allen prospektiven Studien zur Hochrisiko-CLL, in denen Patient*innen eine allo-SZT erhalten haben, wurde eine reduzierte Konditionierungsstrategie (RIC) verfolgt. Diese Studien, die mehr als 400 Patient*innen umfassen, zeigen relativ übereinstimmend gute Ergebnisse. Dagegen weisen myeloablative Konditionierungsstrategien in kleineren Einzelzentrums-Studien und Register-Analysen eine hohe Frühmortalität von bis zu 50% auf [181], [183]. Eine Registeranalyse an 684 Patient*innen mit CLL, die zwischen 2000 und 2011 transplantiert wurden, konnte allerdings keinen Nachteil einer myeloablativen Konditionierung zeigen [217]. Demgegenüber kam eine systematische Metaanalyse zu dem Schluss, dass aufgrund der niedrigeren NRM und den etwas besseren Gesamtüberlebensdaten eine RIC bevorzugt werden sollte [203].

Eine RIC allo-SZT stellt demnach das Standardverfahren für allo-SZT bei Patient*innen mit responsiver CLL dar. Die myeloablative Konditionierung kann bei jüngeren Patient*innen in gutem Allgemeinzustand und mit refraktärer Erkrankung erwogen werden.

6.4.2 Konditionierung

6.6	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung sollten bevorzugt werden.	
	Starker Konsens	

Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen.

Folgende in Phase-II-Studien und in Kohortenanalysen geprüfte, dosisreduzierte Protokolle sollten bevorzugt werden:

- Fludarabin in Kombination mit Busulfan [214], [201], [199],
- Fludarabin in Kombination mit Treosulfan [187],
- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid nur bei HLA-identischen Familienspender*innen [195] und,
- Fludarabin in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung 2 Gy [213], [184], [198].

6.4.3 Spenderart: HLA-identische*r Geschwisterspender*in versus gut passende*r Fremdspender*in

6.7	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2024
EK	Ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in sollte für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.	
	Starker Konsens	

Ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in sollte für allo-SZT bei der CLL, wann immer möglich bevorzugt werden. Jedoch ist ein*e HLA-identische*r Fremdspender*in eine sinnvolle und gute Alternative, wenn ein*e HLA-identische*r Geschwisterspender*in nicht verfügbar ist. Die Überlebensraten von Patient*innen nach einer allo-SZT von einem nichtpassenden Fremdspender*in sind niedriger aufgrund einer erhöhten nicht rezidivbedingten Mortalität [218]. Grundsätzlich gelten für Patient*innen mit CLL die allgemeinen Kriterien zur Spenderauswahl [219].

6.5 Stellenwert der CAR T-Zelltherapie

Es gibt zunehmende Evidenz, dass mit einer CD19-gerichteten CAR T-Zelltherapie eine langfristige Krankheitskontrolle bei ausgewählten Patient*innen mit fortgeschrittener CLL erreicht werden kann [220], [221]. Bisher ist jedoch kein zugelassenes CART-Zellprodukt in dieser Indikation verfügbar. Daher erfolgt aktuell eine CAR-T-Zelltherapie nur im Rahmen von klinischen Studien.

Referenzen

55. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RES-ONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2019; 94:1353. URL: <https://doi.org/10.1002/ajh.25638>
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/>
129. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib 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/>
170. Mato A, Roeker L, Jacobs R, Hill B, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clin Cancer Res*. 2020;26(14):3589-3596. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/32198151/>
172. Mato A, Woyach J, Brown J, Ghia P, Patel K, Eyre T, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023;389(1):33-44. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/37407001/>
180. Schetelig J, Thiede C, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Kiehl M, Beyer J, et al. Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-

- cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2747-53. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/12860954>
- 181.Dreger P, Brand R, Milligan D, Corradini P, Finke J, Lambertenghi Delilieri G, et al. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplanta-tion for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis. *Leukemia.* 2005;19(6):1029-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15830011>
- 183.Pavletic SZ, Khouri IF, Haagensohn M, King RJ, Bierman PJ, Bishop MR, et al. Unrelated donor marrow transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia after using myeloablative con-ditioning: results from the Center for International Blood and Marrow Transplant research. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5788-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043827>
- 184.Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoi-etic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4912-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794548>
- 187.Hahn M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissect-ing immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. 2015;1279-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26146810/>
- 188.Krämer I, Stilgenbauer S, Dietrich S, Böttcher S, Zeis M, Stadler M, et al. Allogeneic hemato-poietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood.* 2017;130(12):1477-1480. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716861/>
- 191.Schetelig J, van Biezen A, Brand R, Caballero D, Martino R, Itala M, et al. Allogeneic hemato-poietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retro-spective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5094-100. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711173>
- 194.Bottcher S, Ritgen M, Dreger P. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: lessons to be learned from minimal residual disease studies. *Blood Rev.* 2011; 25:91-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269744>
- 195.Dreger P, Dohner H, Ritgen M, Bottcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood.* 2010;116(14):2438-2447. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20595516>
- 196.Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, O'Brien S, Bueso-Ramos CE, Hsu Y, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility an-tigen subtype on outcome. *Cancer.* 2011;117(20):4679-88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455998>
- 198.Michallet M, Socie G, Mohty M, Sobh M, Bay JO, Morisset S, et al. Rituximab, fludarabine, and total body irradiation as conditioning regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced chronic lymphocytic leukemia: long-term prospective multicen-ter study. *Exp Hematol.* 2013;41(2):127-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/23089183>
- 199.Kim H, Shaughnessy C, Rai S, Reynolds C, Ho V, Cutler C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2020;4(17):4113-4123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882002/>
- 200.Roeker L, Dreger P, Brown J, Lahoud O, Eyre T, Brander D, et al. Allogeneic stem cell trans-plantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv.* 2020;4(16):3977-3989. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841336/>
- 202.Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, Styczynski J, Montoto S, et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospec-tive analysis from the EBMT. *Blood Adv.* 2020;4(24):6283-6290. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/33351121/>
- 203.Kharfan-Dabaja M, Moukalled N, Reljic T, El-Asmar J, Kumar A. Reduced intensity is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia whenever indicated: A systematic review/meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2018;11(2):53-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197550/>
- Aulakh S, Reljic T, Yassine F, Ayala E, Chavez J, Chanan-Khan A, et al. Allogeneic hematopoi-etic cell transplantation is an effective treatment for patients with Richter syndrome: A sys-tematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2021;14(1):33-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473105/>
- 206.Eyre T, Hess L, Sugihara T, He D, Khanal M, Pagel J, et al. Clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) who received treatment with a covalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(5):1005-1016. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/36987650/>
- 208.Tsimberidou AM, O'Brien S, Khouri I, Giles FJ, Kantarjian HM, Champlin R, et al. Clinical out-comes and prognostic factors in patients with Richter's syndrome treated with chemotherapy or chemoimmunotherapy

- with or without stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2343-51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16710033>
- 209.Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia sub-committee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2211-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610>
- 210.van Gelder M, de Wreede L, Bornheuser M, Niederwieser D, Karas M, Anderson N, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(3):372-380. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27941763/>
- 211.Schetelig J, Chevallier P, van Gelder M, Hoek J, Hermine O, Chakraverty R, et al. Idelalisib treatment prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic lymphocytic leukemia: a report from the EBMT chronic malignancies working party. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(3):605-613. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004942/>
- 213.Sorror ML, Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Stuart MJ, Hegenbart U, et al. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3819-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/15809448>
- 214.Brown JR, Kim HT, Armand P, Cutler C, Fisher DC, Ho V, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia.* 2013;27(2):362-9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22955330>
- 215.Dreger P, Schnaiter A, Zenz T, Bottcher S, Rossi M, Paschka P, et al. TP53, SF3B1, and NOTCH1 mutations and outcome of allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: six-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. *Blood.* 2013; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23435461>
- 216.Kater A, Wu J, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, et al. Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4042-4054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986498/>
- 217.Schetelig J, de Wreede L, Andersen N, Moreno C, van Gelder M, Vitek A, et al. Centre characteristics and procedure-related factors have an impact on outcomes of allogeneic transplantation for patients with CLL: a retrospective analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2017;178(4):521-533. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/28589551/>
- 218.Michallet M, Sobh M, Milligan D, Morisset S, Niederwieser D, Koza V, et al. The impact of HLA matching on long-term transplant outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for CLL: a retrospective study from the EBMT registry. *Leukemia.* 2010;24(10):1725-31. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703257>
- 219.Fleischhauer K, Tran T, Meisel R, Mytilineos J, Dreger P, Krf6ger N. Donor Selection for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120(15):261-268. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36949660/>
- 220.Frey N, Gill S, Hexner E, Schuster S, Nasta S, Loren A, et al. Long-Term Outcomes From a Randomized Dose Optimization Study of Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2862-2871. URL: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/32298202/>
- 221.Siddiqi T, Maloney D, Kenderian S, Brander D, Dorritie K, Soumerai J, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet.* 2023;402(10402):641-654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37295445/>

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	Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)
Decrease* grade if	• 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 *Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels
Increase grade if	• 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.

Recommendations for Treatment-Naïve CLL

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 without 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 profile 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 profile (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

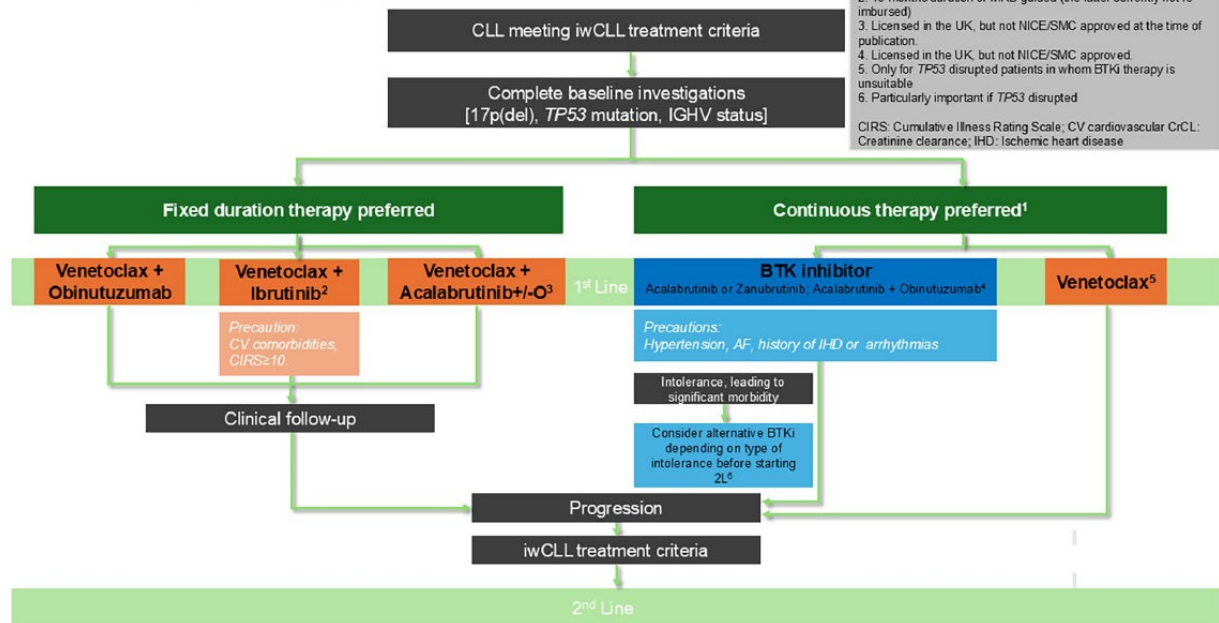


FIGURE 1 First-line treatment algorithm for chronic lymphocytic leukaemia (CLL).

Hintergrundinformation

CHEMOIMMUNOTHERAPY IS NO LONGER RECOMMENDED

Chemoimmunotherapy (CIT) with FCR has been a standard of care for younger patients without co-morbidities, 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 mIGHV 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 uIGHV 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 GCSF 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 re-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-naïve 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-naïve (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-naïve 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-naïve 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-naïve 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.

Recommendations for relapsed or refractory CLL

- At disease progression, repeat evaluation of TP53 disruption is recommended to inform treatment selection (GRADE 1A).
- Covalent BTKi or venetoclax alone (MHRA [NICE TA796/1249/17], FDA, EMA) or in combination with rituximab (MHRA [NICE TA561/SMC2166], FDA, EMA) are the treatments of choice for relapsed CLL and should be offered ahead of idelalisib–rituximab (MHRA [NICE TA359/1026/15], FDA, EMA). Acalabrutinib (MHRA [NICE TA689/SMC2348], FDA, EMA) and zanubrutinib (MHRA [NICE TA931/SMC2600], FDA, EMA) are preferred over ibrutinib (MHRA [NICE TA429/1151/16]) due to improved safety profiles (GRADE 1A).
- Patients whose CLL progresses on a covalent BTKi should be offered either a venetoclax-based regimen, irrespective of TP53 status (GRADE 1B) or Pirtobrutinib (Grade 1B, EMA, MHRA approved). The optimal sequencing of BTKi, BCL2i and pirtobrutinib remains under investigation.
- Patients whose CLL progresses after a fixed-duration venetoclax-containing regimen should be offered either a covalent BTKi (GRADE III) or a venetoclax-based regimen depending on prior response, tolerance and patient preference (GRADE 1B).
- Patients with a history of ibrutinib intolerance should be offered venetoclax-based therapy, acalabrutinib or zanubrutinib depending on the nature of the intolerance (GRADE 1B).
- Idelalisib–rituximab remains an option for patients who are refractory to BTKi-and BCL2i-based treatment, or for whom these treatments are unsuitable (GRADE 2B).
- To prevent disease acceleration, patients whose CLL is progressing on continuous therapy should not stop treatment until the next line of therapy is started (GRADE 1C).
- All patients should be considered for clinical trials if one is available (GRADE 1A).

Second and Subsequent lines

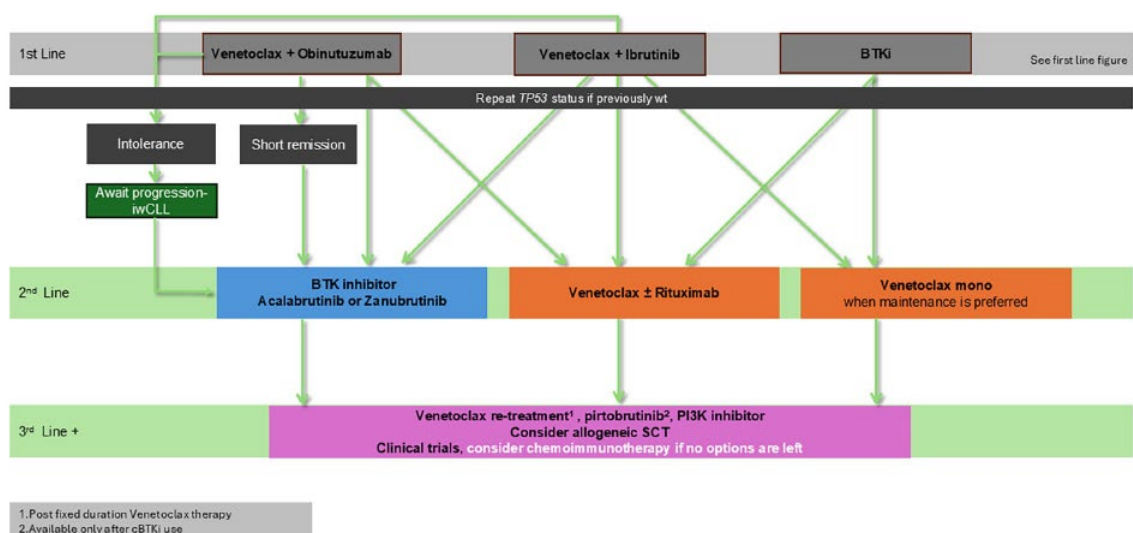


FIGURE 2 Second and subsequent lines.

Hintergrund

RELAPSED/REFRACTORY CLL

Licensed therapies for relapsed CLL are BTKi (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib), BCL2i (venetoclax monotherapy or in combination with rituximab) and phosphoinositide 3-kinase inhibitors (PI3Ki) (idelalisib

and rituximab).^{37,53,71-73} The key outcome data are presented for these regimens, with additional considerations as to why one regimen may be preferred over another presented in the section ‘choosing second-line therapy and beyond’. In all studies listed below, patients had been treated with chemoimmunotherapy in first line. Therefore, the PFS may not reflect what is being observed post-first-line targeted therapies. At disease progression, repeat testing for TP53 disruption (mutation and/or deletion) is recommended to guide treatment selection. Additional evaluation, such as karyotype, FISH or genomic sequencing, may provide useful information in selected cases (e.g. where atypical disease progression is observed or when considering novel therapies). In patients progressing on covalent BTKi, testing for *BTK* and *PLCG2* mutations may provide useful information on resistance mechanisms and help guide sequencing of further therapy. The role of routine mutation testing after other regimens remains less well defined.

Ibrutinib

Ibrutinib showed superior efficacy in R/R CLL compared to single-agent ofatumumab in RESONATE, with an overall response rate (ORR) of 91% and a CR of 11% after 6 years of follow-up. The median duration of therapy was 41 months, with 22% still on ibrutinib at study closure. The median PFS for ibrutinib was 44.1 months vs. 8.1 months respectively.⁵³

Acalabrutinib

Acalabrutinib was non-inferior to ibrutinib in the large, randomised phase 3 ELEVATE-RR trial of patients with high-risk features⁴⁷ with a median PFS of 38.4 months on both arms after median follow-up of 40.9 months. As previously noted, atrial fibrillation or flutter, hypertension, diarrhoea, arthralgia and bleeding events of any grade were less frequent in the acalabrutinib group.

Zanubrutinib

In the phase 3 ALPINE trial, over 600 patients with previously treated CLL/small lymphocytic lymphoma (SLL) were randomised to receive continuous therapy with zanubrutinib or ibrutinib. Patients with previous BTKi exposure were excluded. PFS at 3 years was superior for zanubrutinib (65.4% vs. 54.4% (HR 0.68, CI (0.54-0.84))) with a benefit for zanubrutinib in patients with *TP53* disruption (HR 0.51, CI (0.33-0.78)).^{48,54} Fewer cardiac events including arrhythmias were observed in the zanubrutinib group, but hypertension, bleeding, infection and neutropenia were similar. A recently published phase 2 trial suggests that zanubrutinib is safe and effective in patients who have stopped either ibrutinib ($n = 57$) or acalabrutinib ($n = 10$) due to intolerance.⁷⁴

Venetoclax-rituximab

After 7-year follow-up of the MURANO study in which patients with relapsed CLL were randomised between venetoclax-rituximab (Ven-R) and bendamustine-rituximab (BR), median PFS in patients treated with Ven-R was 54.7 months versus 17 months.⁷⁵ Only 1.5% of patients received a prior BTKi. High-risk genetic features had an adverse impact on outcome (28.7% vs. 72.7% 5-year PFS for unmutated vs. mutated IGHV; 27.3% vs. 42.5% 5-year PFS for disrupted vs. wild-type *TP53*), but all subgroups had superior PFS with Ven-R compared to the chemoimmunotherapy comparator.⁷³ Undetectable MRD ($<10^{-4}$) at the end of treatment predicted improved PFS and OS compared to patients with high levels of MRD ($\geq 10^{-2}$).

Venetoclax monotherapy

Venetoclax monotherapy has been evaluated in a pooled analysis of Phase 1 and 2 studies,⁷⁶ as well as in a Phase 3B trial.⁷⁷ The treatment has shown efficacy in both BTK inhibitor-naïve and BTK inhibitor-pretreated patients. With a median follow-up of 49 months, CR or CR with incomplete marrow recovery was observed in 35% (95% CI: 27.8%-41.8%) of patients who were BTK inhibitor-naïve, and in 27% (95% CI: 16.8%-39.1%) of patients who were BTK inhibitor-pretreated.

Idelalisib-rituximab

Idelalisib-rituximab remains a licensed and funded treatment option for R/R CLL which in a randomised study versus placebo-rituximab showed ORR 81% with median PFS 19.4 months.^{37,78} Patients had all received prior chemoimmunotherapy with a median of three prior lines of treatment, but none had previously received a BTKi. Toxicities of idelalisib include colitis, pneumonitis and cytomegalovirus (CMV) reactivation which was observed in 1.8% of the study patients; CMV polymerase chain reaction (PCR) monitoring is required.

Pirtobrutinib

Pirtobrutinib is a highly selective, noncovalent BTKi (ncBTKi) with high activity in patients with the c481s *BTK* mutation which confers resistance to cBTKi. It has been granted FDA approval for use in R/R CLL after

at least two prior lines of therapy including prior cBTKi and BCL2i. More recently, EMA/MHRA approval has been given for use in any relapsed refractory patients who have been previously treated with a cBTK inhibitor, following the results of the pivotal BRUIN321 phase 3 study showing significant efficacy in heavily pretreated patients.⁷⁹ One hundred and nineteen patients achieved a median PFS of 15.3 months, with a post hoc analysis showing a median time to next treatment of 29.5 months for patients who were venetoclax-naïve versus 20 months for venetoclax-treated patients. These findings build on the earlier phase 1/2 BRUIN study, where 247 patients treated with a prior cBTKi achieved an ORR of 82.2% with pirtobrutinib; median PFS was better for venetoclax-naïve patients (20.3 months vs. 15.9 months)⁸⁰; in contrast to BRUIN321, response rates were similarly high in patients who had also received a BCL2i and those who had not.⁸¹

CHOOSING SECOND-LINE THERAPY AND BEYOND

Choice of treatment for relapsed or refractory disease depends on prior therapy (fixed-duration or continuous and agents used), response duration and (where applicable) time off from therapy, as well as the patient-related and biological disease factors that apply to choosing first-line treatment. A distinction must be made between those patients with CLL who progress due to intolerance of therapy (and who have therefore discontinued), in which case an alternative drug from the same class could be chosen, compared to those who progress while off therapy. Therapy for first relapse will generally be a choice between a continuous second-generation cBTKi (acalabrutinib or zanubrutinib) regimen or the 24-month venetoclax-rituximab regimen. In addition, there will remain a group of patients who have received chemoimmunotherapy as first-line treatment; for these patients, the same principles of choice of therapy will overall apply (See Figure 2 and Table 2).

RETREATMENT AFTER PROGRESSIVE DISEASE

Data are available to support the effectiveness of retreatment with targeted agents even when previously used. CAPTIVATE analysed for mutations in *BTk* and *PLCG2* (known to confer resistance to cBTKi) and in *BCL2* (known to confer resistance to venetoclax) in 40 patients whose CLL had progressed after first-line V+I.³⁸ No mutations in *BTk* or *PLCG2* were detected, and only one mutation of unknown significance was detected in *BCL2*. Twenty-eight patients received retreatment with ibrutinib monotherapy or V+I, achieving an overall response rate of 86% and 83%, respectively. In the MURANO trial, patients with progressive disease were followed up for response to next-line therapy. Twenty-five patients who had received V+R were retreated with the same regimen and had an ORR of 72.0% (CR 24%) and a median PFS (95% CI) of 23.3 months (15.6–24.3). Responding patients included those with unmutated and mutated IGHV.⁷⁵ An international retrospective study of retreatment with venetoclax-based therapy in high-risk R/R CLL patients demonstrated similar results (ORR of 79.5%, CR of 33%, median PFS of 25 months).⁸² These studies suggest that fixed-duration BCL2i-based or cBTKi-BCL2i therapy does not preclude retreatment at relapse. The role of mutation testing for cBTKi and BCL2i remains incompletely defined but may provide value in selecting therapy in the future. The phase 3b VENICE-1 trial investigated venetoclax monotherapy in R/R CLL, CR/CRi was 35% in patients who were BTKi naïve and 27% in patients who were previously exposed to BTKi.⁷⁷ The optimal sequencing of targeted agents in patients with R/R CLL remains a challenging area, and treatment decisions should be guided by patient preference, prior exposure and toxicity profile of available agents.

Referenzen:

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.
47. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(31):3441–52.
48. Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood.* 2024;144(26):2706–17.
53. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353–63.
54. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kazmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2023;388(4):319–32.

71. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Šimkovič M, Kriachok I, et al. Acalabrutinib versus investigator's choice in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final ASCEND trial results. *Hemasphere*. 2022;6(12):e801.
72. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65–75.
73. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, D'Rozario J, Owen CJ, Assouline S, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022;140(8):839–50.
74. Shadman M, Flinn IW, Levy MY, Porter RF, Burke JM, Zafar SF, et al. Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study. *Lancet Haematol*. 2023;10(1):e35–e45.
75. Kater AP, Harrup RA, Kipps TJ, Eichhorst B, Owen C, Assouline SE, et al. The MURANO study: final analysis and retreatment/ crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood*. 2025;145:2733–45.
76. Roberts AW, Ma S, Kipps TJ, Coutre SE, Davids MS, Eichhorst B, et al. Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables. *Blood*. 2019;134(2):111–22.
77. Kater AP, Arslan O, Demirkan F, Herishanu Y, Ferhanoglu B, Diaz MG, et al. Activity of venetoclax in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: analysis of the VENICE-1 multicentre open-label, single-arm, phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(4):463–73.
78. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997–1007.
79. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, Roeker L, Burke JM, Chen CI, et al. BRUIN CLL-321: randomized phase III trial of pirtobrutinib versus idelalisib plus rituximab (IdelaR) or bendamustine plus rituximab (BR) in BTK inhibitor pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):886.
80. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Patel K, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023;389(1):33–44.
81. Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Roeker LE, Patel K, Eyre TA, et al. Pirtobrutinib in post-cBTKi CLL/SLL: ~30 months follow-up and subgroup analysis with/without prior BCL2i from the phase 1/2 BRUIN study. *Blood*. 2023;142:325.
82. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, Roeker LE, Pu JJ, Choi MY, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv*. 2022;6(15):4553–7.

ROLE OF ALLOGENEIC TRANSPLANT AND CAR-T

Recommendations

- Consideration for allogeneic transplantation and cellular therapy should be made in close conjunction with a transplant centre experienced in CLL.
- Allogeneic stem cell transplantation remains an option for suitably fit young patients with high-risk CLL; referral should be made early, before all lines of treatment are exhausted (GRADE 2B).
- CAR-T remains investigational, and while it may be considered in select cases, its optimal sequencing relative to other licensed and emerging therapies remains uncertain (GRADE 2C, FDA, No MHRA licence or reimbursement)

Hintergrund:

Allogeneic transplantation remains an option for select patients with high-risk features including multiple treatment failures especially in the context of TP53 disruption. However, the consideration of transplantation has become increasingly complex and individualised. The role of transplantation needs to be considered in the context that CIT is no longer recommended for any patient and that alternative therapies are continually emerging. Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy is an area of ongoing investigation, with regulatory approval by the FDA for patients who have failed both BTKi and BCL2i therapies.⁸³ However, the optimal sequencing of CAR-T relative to other new agents, such as non-covalent BTKi and emerging approaches such as BTK degraders and bispecific antibodies, remains uncertain. For patients with Richter's transformation, CAR-T is available for standard indications for diffuse large B-cell lymphoma. What constitutes treatment failure continues to remain unclear. Given the complexity, close liaison with a transplant centre with expertise in CLL is necessary when considering patients who are deemed suitable for transplantation in light of remission status, patient age, performance status,

comorbidity, patient preference, donor status and availability of alternative treatments. These factors are equally relevant when considering CAR-T.

Referenzen

83. Siddiqi T, Maloney DG, Kenderian SS, Brander DM, Dorritie K, Soumerai J, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet*. 2023;402(10402):641–54.

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	- 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	- small RCTs - phase II RCTs - large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	- prospective cohort studies - post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	- retrospective cohort studies - case-control studies - instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)
V	- 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).

Hintergrund

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

Second and Subsequent Line Treatment Options

- 1. Venetoclax in combination with rituximab (Ven-R) with a fixed 2-year duration of therapy is a highly effective option for relapse/refractory CLL (after prior CIT) and is the preferred second line therapy for most patients due to its fixed duration of therapy. Retreatment with venetoclax is funded for patients remaining in remission for at least 12 months after a venetoclax-based regimen.
- 2. BTKi monotherapy leads to lengthy remissions in patients with relapsed/refractory CLL and is another highly effective option for second-line therapy and preferred for patients with TP53 abnormalities. Second generation BTK inhibitors (acalabrutinib, zanubrutinib) have improved tolerability and lower risk of cardiac and bleeding toxicities compared to 1st generation (ibrutinib) and are thus the preferred choice of BTKi. There is no data currently to support switching patients from ibrutinib to second generation BTKi in individuals with good disease control and acceptable tolerability.
- 3. Venetoclax, a BCL2-inhibitor, as indefinite monotherapy, has demonstrated efficacy in patients who progress on or are intolerant to BCR-inhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab). Fixed duration venetoclax-rituximab is also an effective option for patients progressing on a BCR inhibitor. The BTKi should only be stopped once the full dose of venetoclax is reached to reduce the risk of CLL tumor flare.
- 4. Patients who progress on BTKi and BCL2i have a poor prognosis and should be considered for clinical trials, a non-covalent BTKi (if accessible), and/or allogeneic HSCT

if appropriate. Patients who discontinue BTKi for reasons of intolerance after good disease control should wait to be retreated at the time of achieving iwCLL treatment criteria and can consider VR or an alternate BTKi

- 5. Idelalisib in combination with rituximab can lead to durable responses but has high rates of infectious and immune toxicity and is rarely used in Alberta.
- 6. Chemoimmunotherapy (ex bendamustine and rituximab) may be considered in patients who have relapsed after all other therapeutic options, particularly in those attempting to progress to curative HSCT, but it is no longer standard of care for relapsed/refractory CLL.
- 7. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than approximately 70 years of age, require treatment and, have progressed on a covalent BTKi (particularly those who have already failed venetoclax) or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to novel agents; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had ≥ 3 prior lines of therapy, those who have confirmed progression on BTKi and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

Hintergrundinformationen:

Second and Subsequent Line Treatment Options for Relapsed and Refractory Patients with CLL:
Recommendations for second-line treatment of CLL should consider individual factors such as comorbidities and choice of prior therapy and its outcome.

BCL2 inhibitor (Venetoclax)

The open-label phase 3 MURANO trial randomized (N=389) relapsed or refractory CLL patients who had received one to three previous treatments (including at least one chemotherapy-containing regimen) to venetoclax- rituximab (VenR) or bendamustine plus rituximab (BR). After 5 years of follow-up, median PFS for VenR vs BR were 53.6 vs 17.0 months, respectively ($p < 0.001$). The 5-year OS was 82.1% (95%CI: 76.4-87.8) vs 62.2% (95%CI: 54.8-69.6), respectively ($p < 0.001$). VenR was superior to BR regardless of cytogenetic category. Grade 3-4 adverse events occurred in 67% of VenR patients and 53.3% of BR patients.^{40,41}

A multicenter, open-labelled, non-randomized, phase 2 trial of adult patients with relapsed or refractory CLL, previously treated with ibrutinib, negative for Richter's transformation, has reported interim outcomes from 91 patients after treatment with indefinite venetoclax monotherapy.⁴² After a median follow-up of 12 months, 59 of 91 (65%, 95% CI 53-74) patients had an overall response. Disease progression was responsible for 7 of 17 deaths in the cohort, none of which were treatment-related deaths. A smaller phase 2 study of 36 patients with refractory/relapsed CLL after ibrutinib or idelalisib were treated with venetoclax (20mg daily, followed by ramp-up to 400mg daily).⁴² Estimated 12-month progression free survival was 79%, with 2 patients achieving complete remission. Based on these data, indefinite venetoclax monotherapy has been recommended for patients with progression on a BCRi. However, real-world data confirms that fixed-duration Ven-R is also an effective option for patients progressing on a BTKi⁴³ and may reduce the development of BCL2 mutations which has been observed with continuous venetoclax therapy. Of note, patients switching to venetoclax due to progression on a BTKi should only stop the BTKi once the full dose of venetoclax is reached to reduce the risk of tumor flare provoked by abrupt BTKi discontinuation.

Retreatment with venetoclax is also funded for patients who remain progression-free for ≥ 12 months after a venetoclax-based regimen, with one real-world study demonstrating ORR 79% and median PFS 25 months after retreatment⁴⁴. The decision to retreat with venetoclax depends on the duration of prior remission, availability of other therapies, tumor burden, and feasibility of TLS monitoring during the dose ramp-up phase.

BTK inhibitors:

Ibrutinib

The multicenter, open-label, phase 3 RESONATE trial randomized 391 patients with relapsed or refractory CLL or small lymphocytic lymphoma to receive daily ibrutinib or ofatumumab. Ibrutinib significantly improved progression free survival and overall survival compared to ofatumumab.⁴⁵

Acalabrutinib

The phase III ASCEND trial⁴⁶ randomized (N=398) relapsed/refractory CLL patients to receive acalabrutinib monotherapy, or investigator's choice (idelalisib plus rituximab (IR) (n=119) or bendamustine plus rituximab (BR)(n=36)). After a median follow-up of 16.1 months, median progression-free survival was superior in the acalabrutinib arm (not reached vs. 16.5 months; HR: 0.31; 95%CI: 0.20-0.49; p <0.001; estimated 12-month PFS was 88% vs 68%). Serious adverse events occurred in 29% of patients treated with acalabrutinib, 56% of patients treated with IR, and 26% of patients treated with BR. Deaths occurred in 10%, 11%, and 14%, respectively. The ELEVATE-R/R was the first Phase 3 study to provide a head-to-head comparison between 2 BTKis (ibrutinib and acalabrutinib in an unblinded comparison).⁴⁷ Patients (N=533) with relapsed/refractory CLL with del(17p) and/or del(11q) were randomised 1:1 to ibrutinib or acalabrutinib. The included patients had a median age of 66 years and a median of 2 prior lines of therapy. After a median of 41 months of follow-up, the hazard ratio for PFS was 1.0, (95% CI 0.79– 1.27), meeting the primary endpoint of non-inferiority of PFS. The incidence of adverse events atrial fibrillation, hypertension and all grade bleeding were statistically significantly lower in the acalabrutinib treated patients compared to the ibrutinib-treated patients. Zanubrutinib The multicenter, randomized phase 3 ALPINE study⁴⁸ randomized (1:1) N=652 relapse/refractory CLL patients who had received at least one previous therapy to either zanubrutinib or ibrutinib until disease progression or unacceptable toxicity. After a median follow-up of 29.6 months, zanubrutinib had superior PFS (HR:0.65; 95%CI: 0.49-0.86; p=0.002). Longer PFS was observed in patients with 17p deletion, TP53 mutation or both. The safety profile of zanubrutinib was better than that of ibrutinib, with fewer adverse events leading to treatment discontinuation and fewer cardiac events, including fewer cardiac events leading to treatment discontinuation or death.⁴⁹

The ELEVATE-RR and ALPINE studies confirm that second generation BTKi are better tolerated than ibrutinib. The reduced cardiac toxicities are particularly important given that rare cardiac deaths are observed with ibrutinib. These studies were performed in relapsed/refractory patients who were younger than average suggesting that this improved safety effect could be even more notable in the general population of CLL patients who are expected to be older and with more comorbidities than clinical trial selected patients. For this reason, second generation BTKi are favoured for all new BTKi starts (including first-line therapy). Acalabrutinib and zanubrutinib have not been compared head-to-head in a randomized trial so both represent good treatment options with their respective pros and cons (see table). At this time, there is no compelling data to favor one over the other in terms of efficacy or tolerability.

Idelalisib + rituximab

The randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial NCT01539512 compared Idelalisib (150 mg twice daily) plus rituximab to placebo plus rituximab in relapsed CLL patients. Patients in the idelalisib + R had improved overall survival at 12-months (92% vs 80%; p=0.02) compared to the placebo arm. Serious, adverse events were reported in 40% of patients in the idelalisib arm, compared to 35% in the placebo arm⁵⁰ with the most common serious adverse events being pneumonia (6%), pyrexia (6%), and febrile neutropenia (5%) (rates were similar in the placebo arm). Grade 3-4 diarrhea on idelalisib has been reported from 16-42%.^{45,51,52} This therapy is rarely used in Canada due to high rates of toxicity and treatment discontinuations. It would currently only be recommended as a bridge to allogeneic transplant or clinical trial in motivated patients.

Pirtobrutinib

The non-covalent BTKi pirtobrutinib was studied in a phase II trial of 317 patients with multiplyrelapsed CLL and demonstrated an ORR of 82% with median PFS of 20 months among all patients, 17 months among BTKi and BCL2i exposed patients, 17 months among patients with del(17p) or TP53 mutations, and 14 months among patients exposed to CIT, BTKi, BCL2i, and PI3Ki. Pirtobrutinib is not currently funded but may be available through clinical trials or compassionate access programs⁵³.

Choosing between novel agents ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax + rituximab or idelalisib +/- rituximab:

All of the novel agents have demonstrated impressive efficacy in patients with relapsed/refractory CLL. Most of these studies include patients previously treated with CIT so the move to novel therapies frontline should be considered when treating future patients. Several factors can be considered when selecting between agents including expected toxicities and desire for time-limited therapy. No head-to-head studies have compared BTKi to VenR; however, time-limited therapy provides an expected cost savings and improved quality of life due to time of treatment, which favour VenR over BTKi when possible. Patients with del(17p) or TP53 mutation have better disease control with indefinite BTKi such that BTKi is preferred

in those patients. Idelalisib + rituximab has limited role given a lack of efficacy in patients who have failed BTKi, the high rate of toxicities and the availability of multiple BTKi options now.

Allogeneic stem cell transplantation:

Allogeneic stem cell transplantation may be considered for fit patients younger than approximately 70 years who: • Have refractory CLL • Have CLL with del(17p) abnormalities (patient should be assessed for HSCT when starting a second novel therapy) • Have progressed on a targeted therapy (BCR inhibitor, venetoclax, etc) • Have Richter's transformation after achievement of remission of the aggressive lymphoma As the novel therapies (BTKi, venetoclax + rituximab and idelalisib + rituximab) have excellent reported response rates in high risk patients, allogeneic HSCT should be individualized in patients receiving novel agents (considering transplant-related factors of donor availability and patient preference). High risk disease features that should prompt earlier consideration of HSCT include 1) poor response or loss of response to novel agent, 2) high risk cytogenetic features including del(17p), TP53 mutation, del(11q), complex karyotype by conventional cytogenetics 3) ≥ 3 prior lines of therapy.

Follow-up and Supportive Care

- 1. Patients with CLL often have compromised immune systems due to either the disease itself and/or the associated treatments. Antibiotic prophylaxis and regular vaccinations are recommended, depending on the type of treatments administered. PCP and anti-viral prophylaxis are strongly recommended for all patients receiving fludarabine-containing regimens (including all patients receiving FCR), bendamustine-based therapy and for patients receiving idelalisib therapy. Primary prophylactic use of G-CSF is not recommended with FCR due to the risk of progressive neutropenia, dose reduction of cytotoxic agents (F +/- C) is preferred.
- 2. Special attention should be paid to the appearance of autoimmune cytopenias, such as autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia purpura, and pure red-cell aplasia, which occur in up to 11 percent of patients with CLL.

Referenzen

40. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(12):1107-1120. doi:10.1056/NEJMoa1713976 [doi]
41. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 08/25/2022 2022;140(8)doi:10.1182/blood.2021015014
42. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood*. 2018;131(15):1704-1711. doi:10.1182/blood-2017-06-788133
43. Lew TE, Bennett R, Lin VS, et al. Venetoclax-rituximab is active in patients with BTKi-exposed CLL, but durable treatment-free remissions are uncommon. *Blood Adv*. Mar 26 2024;8(6):1439-1443. doi:10.1182/bloodadvances.2023011327
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
45. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1400376 [doi]
46. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 09/01/2020 2020;38(25)doi:10.1200/JCO.19.03355
47. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. meeting-report. *Journal of Clinical Oncology*. 2021-05-28 2021;39(15_suppl):s7500. doi:7500
48. Hillmen PE, B, Brown J, Lamanna N, et al. FIRST INTERIM ANALYSIS OF ALPINE STUDY: RESULTS OF A PHASE 3... by Peter Hillmen. 2021:LB1900.
49. Brown J, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 01/26/2023 2023;388(4)doi:10.1056/NEJMoa2211582

50. Pileckyte R, Jurgutis M, Valceckiene V, et al. Dose-dense high-dose methylprednisolone and rituximab in the treatment of relapsed or refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2011;52(6):1055-1065. doi:10.3109/10428194.2011.562572; 10.3109/10428194.2011.562572
51. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;370(11):997-1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226 [doi]
52. O'Brien S, Lamanna N, Kipps TJ. Update on a ≥ 65 Years with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma Phase 2 Study of Idelalisib in Combination with Rituximab in Treatment-Naive Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2014:Abstract 1994.
53. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. Jul 6 2023;389(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa2300696

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2026) am 08.07.2026

#	Suchschritt
1	[mh ^"Leukemia, B-Cell"]
2	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
3	(cll OR slt OR bcll):ti,ab,kw
4	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
5	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
6	(b NEXT lymph*):ti,ab,kw
7	(#4 AND #5) OR #6
8	(leu*emia*):ti,ab,kw
9	#7 AND #8
10	((("b-cell" AND malignan* AND (disrupt* OR "low-grade")) OR ("b-cell" NEXT malignan*))):ti,ab,kw
11	((small OR "well-differentiated") AND lymphoma* AND (cell OR lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid)):ti,ab,kw
12	((richter* OR paraimmunoblasti*) AND (syndrom* OR transformation*)):ti,ab,kw
13	((large NEXT cell*) OR largecell*) AND transformation*):ti,ab,kw
14	#1 OR #2 OR #3 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#14 with Cochrane Library publication date from Jul 2021 to present, in Cochrane Reviews
16	#14 with Cochrane Library publication date from Jul 2024 to present, in Cochrane Reviews
17	#15 NOT #16

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 08.07.2026

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 20.03.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Leukemia, B-Cell [mh:noexp] OR "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR slt[tiab] OR bcll[tiab]
3	chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab]

#	Suchschritt
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
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[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR ((consensus[ti] OR position[ti]) AND (expert[ti] OR delphi[ti] OR statement*[ti] OR paper*[ti] OR document*[ti] OR report*[ti])))
13	(#12) AND ("2021/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
15	(#11) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[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])
16	(#15) AND ("2021/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchschritt
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
19	(#18) NOT (#14)
20	(#19) AND ("2024/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	#19 NOT #20

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.07.2026

- 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) (derzeit nicht durchsuchbar)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia, version 12 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2025. [Zugriff: 08.07.2026]. (Clinical practice guideline; 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: 08.07.2026]. 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: 08.07.2026]. 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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO