



**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: 2021-B-420 / 2023-B-33-z Zanubrutinib**

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

### Zanubrutinib

[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) - rezidiert/refraktär]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

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

- Allogene Stammzelltransplantation

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

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

- Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021)
- 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)

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:	
Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa®	<u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
<b>Zytostatische Wirkstoffe</b>	
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.
<b>B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren</b>	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence®	Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.
Duvelisib L01EM04 Copiktra®	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	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.
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: - die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4).
<b>BCL-2-Inhibitoren</b>	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	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 chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), - die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. - 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.
<b>PI3K-Inhibitor</b>	
Duvelisib <sup>1</sup> L01EM04 Copiktra®	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: • rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.)
<b>Anti-CD-20-Antikörper</b>	
Rituximab L01XC02 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.

<sup>1</sup> Copiktra® ist derzeit in Deutschland nicht im Handel.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

### Glucocorticoide

Prednisolon  
H02AB06  
Dermosolon®

Hämatologie/Onkologie:  
- Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)

Prednison  
H02AB07  
Cutason®

Hämatologie/Onkologie:  
- Chronisch lymphatische Leukämie

### Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

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.

Cytarabin  
L01BC01  
ARA-cell®

Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei:  
- refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen

Doxorubicin  
L01DB01  
Adrimedac®

Non-Hodgkin-Lymphome

Etoposid  
L01CB01  
ETOPOPHOS®

Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Mitoxantron  
L01DB07  
Ralenova®

Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.

Trofosfamid  
L01AA07

Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ixoten®	
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"><li>- maligne Non-Hodgkin-Lymphome</li></ul>
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"><li>- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</li></ul>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

*Abteilung Fachberatung Medizin*

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

**Vorgang: 2021-B-420 (Zanubrutinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 11. Januar 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	44
Referenzen.....	47
Anhang.....	49



## Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	Bendamustin
CHOP	cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone
Clad	Cladribine
CLB	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone
Duv	Duvelisib
ECRI	ECRI Guidelines Trust
F	Fludarabine
FC	fludarabine with cyclophosphamide
FCR	Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with obinutuzumab
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
Ibr	Ibrutinib
IbrBR	Ibrutinib plus bendamustin rituximab
IdeBR	Idealisib plus bendamustin rituximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab
Ofa	Ofatumumab
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
QoL	Quality of life
R/R	Relapsed/refractory
RClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with rituximab
RR	Relatives Risiko

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	small lymphocytic lymphoma
TRIP	Turn Research into Practice Database
VR	Venetoclax rituximab
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/ vorbehandeltem kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL).

*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 (CLL)/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL)* 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), MEDLINE (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.

Die Erstrecherche wurde am 16.07.2021 abgeschlossen, die folgende am 15.12.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 553 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. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte 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 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Dauids M. et al., 2020 [3].

Comparative Efficacy of Acalabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis

#### Fragestellung

The goal of this study was to estimate the relative efficacy of acalabrutinib (monotherapy and in combination with obinutuzumab) compared with standard frontline treatments for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in fludarabine-ineligible patients, through a network meta-analysis (NMA).

#### Methodik

##### Population:

- Previously untreated adult patients considered ineligible for fludarabine-based chemotherapy

##### Intervention:

- Acalabrutinib monotherapy, acalabrutinib + obinutuzumab

##### Komparator:

- one single agent (alemtuzumab); chlorambucil in combination with obinutuzumab, rituximab or ofatumumab; bendamustine + rituximab; ibrutinib (monotherapy or in combination with obinutuzumab or rituximab); and venetoclax + obinutuzumab

##### Endpunkte:

- Progression-free survival, overall survival

##### Recherche/Suchzeitraum:

- The MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched from inception to August 19, 2019,

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- A quality appraisal of the selected studies was undertaken by using recognized appraisal criteria (*Anmerkung FBMed: kein Hinweis auf verwendete Kriterien*).

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight randomized controlled trials (RCTs)

### Charakteristika der Population:

- All studies in the NMA used data from RCTs of previously untreated CLL patients considered ineligible for fludarabine-based treatment. However, there were some differences in eligibility criteria observed (Table II).
- Baseline characteristics were generally comparable across RCTs

Table III. Baseline characteristics of the included trials.

Study	Treatment Arm	Male (%)	Median Age (y)	Rai Stage (III/IV)/Binet Stage C (%) <sup>*</sup>	% CIRS Score >6 (Median CIRS)	CrCl, Median (mL/min)	17p Deletion (%)	IgHV Unmutated (%)
ALLIANCE (A041202)	BR	65	70	54/-	- (-)	67	8	58
	Ibrutinib	68	71	54/-	- (-)	69	5	63
	Ibrutinib + R	69	71	54/-	- (-)	67	6	61
CAM307	Alemtuzumab	71	59	34/-	- (-)	-	8	-
	Chlorambucil	72	60	33/-	- (-)	-	7	-
CLL11	Obinutuzumab + chlorambucil	59	74	-/36	75 (8)	61.4	8	61
	Chlorambucil	64	72	-/37	78 (8)	63.8	10	59
CLL11	R + chlorambucil	64	73	-/36	72 (8)	61.8	5	62
	Chlorambucil	64	72	-/37	78 (8)	63.8	10	58
CLL11	Obinutuzumab + chlorambucil	61	74	-/35	78 (8)	62.5	7	62
	R + chlorambucil	62	73	-/37	75 (8)	62.6	7	61
CLL-14	Venetoclax + obinutuzumab	68	72	-/43	86 (9)	65.2	9	61
	Chlorambucil + obinutuzumab	66	71	-/43	82 (8)	67.5	7	59
COMPLEMENT-1	Ofatumumab + chlorambucil	64	69	-/32	- (9)	-	5	57
	Chlorambucil	62	70	-/31	- (8)	-	8	56
ELEVATE-TN	Acalabrutinib + obinutuzumab	62	70	48/-	30 (6) <sup>§</sup>	77	10	58
	Acalabrutinib	62	70	48/-	28 (6) <sup>§</sup>	75	9	67
	Obinutuzumab + chlorambucil	60	71	44/-	27 (6) <sup>§</sup>	70	9	66
iLLUMINATE	Ibrutinib + obinutuzumab	59	70	53/-	33 (4)	72	12	62
	Obinutuzumab + chlorambucil	68	72	51/-	31 (4)	70	12	53
MaBLE	BR	58	72	-/31 <sup>†</sup>	- (-)	-	8	60 <sup>‡</sup>
	R + chlorambucil	67	72	-/36 <sup>†</sup>	- (-)	-	3	49 <sup>‡</sup>
RESONATE-2	Ibrutinib	65	73	44/-	31 (-)	-	0 <sup>††</sup>	57
	Chlorambucil	61	72	47/-	33 (-)	-	0 <sup>††</sup>	58

Table III. (Continued)

Study	Treatment Arm	Male (%)	Median Age (y)	Rai Stage (III/IV)/Binet Stage C (%) <sup>*</sup>	% CIRS Score >6 (Median CIRS)	CrCl, Median (mL/min)	17p Deletion (%)	IgHV Unmutated (%)
Cross-trial comparison	Ibrutinib (RESONATE-2)	-	73	50/-	-	-	0	59
	Obinutuzumab + chlorambucil (iLLUMINATE)	-	73	50/-	-	-	0	50

- = not reported; ALLIANCE (A041202) = Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia; BR = bendamustine + rituximab; CIRS = Cumulative Illness Rating Scale; CAM307 = Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia; CLL11 = Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions; CLL-14 = Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions; COMPLEMENT-1 = Chlorambucil Plus Ofatumumab Versus Chlorambucil Alone in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia; CrCl = creatinine clearance; ELEVATE TN = ELEVATE CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL; IgHV = immunoglobulin heavy-chain variable; iLLUMINATE = Ibrutinib Plus Obinutuzumab Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab in First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia; MaBLE = Rituximab in Combination with Bendamustine or Chlorambucil for Treating Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Interim Results of a Phase IIIb Study; R = rituximab; RESONATE-2 = Open-Label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-Naive CLL or SLL.

<sup>\*</sup> Rai stage was reported for ALLIANCE (A041202), CAM307, ELEVATE-TN, iLLUMINATE and RESONATE-2; Binet stage was reported for CLL11, CLL-14, COMPLEMENT-1 and MaBLE.

<sup>†</sup> Missing Binet stage for 4% in the BR arm and 3% in the R + chlorambucil arm of MaBLE.

<sup>††</sup> 17p deletion patients were excluded from RESONATE-2.

<sup>‡</sup> Missing data were considered as a modality in MaBLE; other trials reported the proportions of patients having an unmutated IgHV among patients tested only.

<sup>§</sup> Missing CIRS score for 34% in the acalabrutinib + obinutuzumab arm, 36% in the acalabrutinib arm, and 33% in the chlorambucil + obinutuzumab arm of ELEVATE-TN.

### Qualität der Studien:

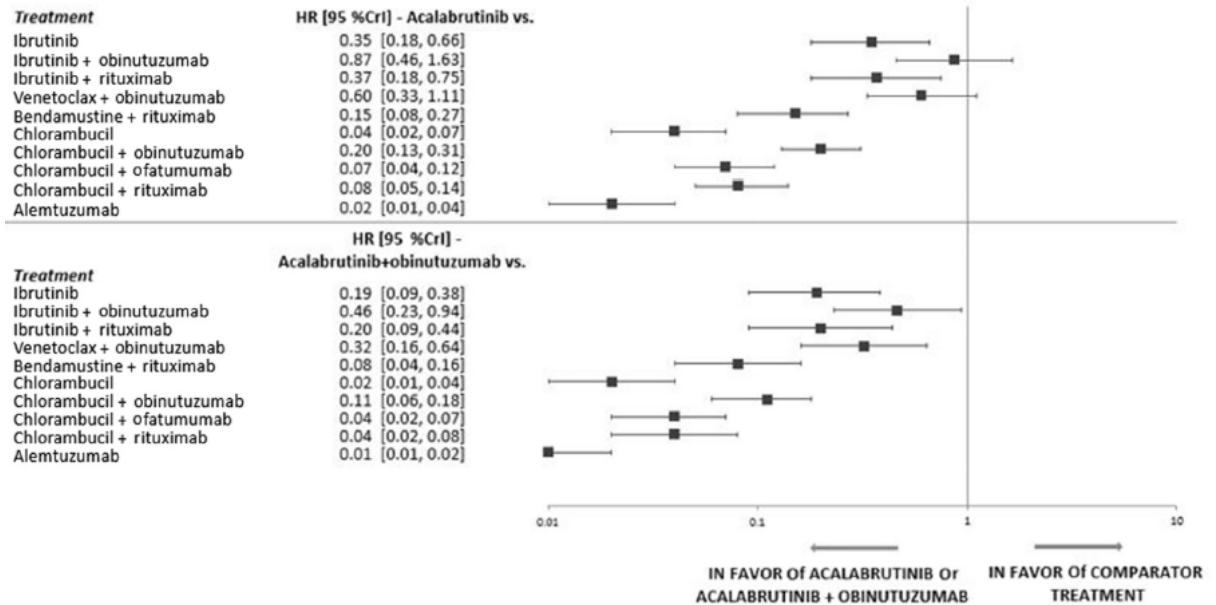
- One strength of our analysis is the high quality of the studies included: all used data from Phase III RCTs, providing consistent quality of reporting, minimization of bias, and reliable results. (FBMed: keine weiteren Daten dazu)

Studienergebnisse:

For Network A, composed solely of RCTs that met the inclusion criteria

- progression-free survival

**A**



- overall survival

**B**

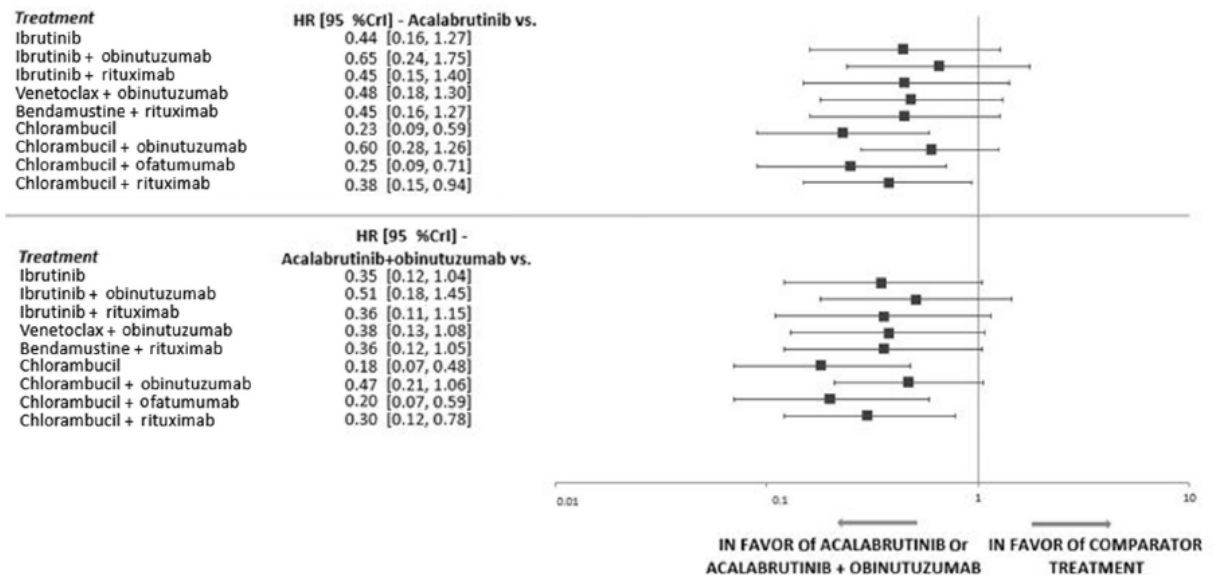


Figure 2. Forest plots of results obtained through the network meta-analysis involving individual randomized controlled trials (Network A) for (A) progression-free survival; and (B) overall survival. CrI = credible interval; HR = hazard ratio.

- HRs were considered significant if their CI did not cross 1.

**Table S9. Pairwise comparison results for PFS; NMA involving individual RCTs (Network A)**

Row vs. Column HR [CrI]	BR	Ibru	Ibru + R	Chlor + R	Chlor	Chlor + Obinu	Ibru + Obinu	Acala + Obinu	Acala	Ven + Obinu	Chlor + Ofa	Alem
<b>BR</b>	–	2.41 [1.70,3.41]	2.54 [1.68,3.84]	0.56 [0.39,0.82]	0.27 [0.18,0.40]	1.37 [0.88,2.16]	5.96 [3.16,11.33]	12.99 [6.31,26.50]	6.88 [3.69,12.97]	4.16 [2.25,7.74]	0.47 [0.29,0.75]	0.15 [0.09,0.25]
<b>Ibru</b>	0.41 [0.29,0.59]	–	1.06 [0.71,1.58]	0.23 [0.16,0.35]	0.11 [0.07,0.16]	0.57 [0.36,0.91]	2.47 [1.29,4.75]	5.38 [2.60,11.10]	2.86 [1.51,5.44]	1.73 [0.92,3.25]	0.19 [0.12,0.31]	0.06 [0.04,0.10]
<b>Ibru + R</b>	0.39 [0.26,0.60]	0.95 [0.63,1.42]	–	0.22 [0.13,0.37]	0.10 [0.06,0.18]	0.54 [0.31,0.95]	2.34 [1.14,4.86]	5.09 [2.30,11.24]	2.71 [1.33,5.54]	1.64 [0.81,3.33]	0.18 [0.10,0.32]	0.06 [0.03,0.11]
<b>Chlor + R</b>	1.78 [1.23,2.58]	4.29 [2.85,6.45]	4.53 [2.71,7.54]	–	0.47 [0.36,0.62]	2.44 [1.86,3.20]	10.61 [6.27,17.96]	23.08 [12.48,42.70]	12.25 [7.38,20.60]	7.41 [4.50,12.27]	0.83 [0.58,1.18]	0.27 [0.18,0.40]
<b>Chlor</b>	3.77 [2.51,5.64]	9.06 [6.13,13.46]	9.58 [5.71,15.96]	2.11 [1.62,2.75]	–	5.16 [3.75,7.13]	22.44 [12.89,39.25]	48.76 [25.74,92.20]	25.87 [15.17,44.93]	15.64 [9.20,26.63]	1.75 [1.39,2.22]	0.58 [0.43,0.77]
<b>Chlor + Obinu</b>	0.73 [0.46,1.14]	1.76 [1.10,2.81]	1.85 [1.05,3.26]	0.41 [0.31,0.54]	0.19 [0.14,0.27]	–	4.35 [2.77,6.82]	9.45 [5.45,16.36]	5.02 [3.24,7.81]	3.03 [1.99,4.62]	0.34 [0.23,0.51]	0.11 [0.07,0.17]
<b>Ibru + Obinu</b>	0.17 [0.09,0.32]	0.40 [0.21,0.77]	0.43 [0.21,0.88]	0.09 [0.06,0.16]	0.04 [0.03,0.08]	0.23 [0.15,0.36]	–	2.18 [1.06,4.42]	1.15 [0.61,2.17]	0.70 [0.38,1.30]	0.08 [0.04,0.14]	0.03 [0.01,0.05]
<b>Acala + Obinu</b>	0.08 [0.04,0.16]	0.19 [0.09,0.38]	0.20 [0.09,0.44]	0.04 [0.02,0.08]	0.02 [0.01,0.04]	0.11 [0.06,0.18]	0.46 [0.23,0.94]	–	0.53 [0.32,0.87]	0.32 [0.16,0.64]	0.04 [0.02,0.07]	0.01 [0.01,0.02]
<b>Acala</b>	0.15 [0.08,0.27]	0.35 [0.18,0.66]	0.37 [0.18,0.75]	0.08 [0.05,0.14]	0.04 [0.02,0.07]	0.20 [0.13,0.31]	0.87 [0.46,1.63]	1.88 [1.14,3.10]	–	0.60 [0.33,1.11]	0.07 [0.04,0.12]	0.02 [0.01,0.04]
<b>Ven + Obinu</b>	0.24 [0.13,0.44]	0.58 [0.31,1.09]	0.61 [0.30,1.24]	0.13 [0.08,0.22]	0.06 [0.04,0.11]	0.33 [0.22,0.50]	1.43 [0.77,2.66]	3.11 [1.56,6.25]	1.65 [0.90,3.05]	–	0.11 [0.06,0.20]	0.04 [0.02,0.07]
<b>Chlor + Ofa</b>	2.15 [1.34,3.41]	5.18 [3.27,8.19]	5.47 [3.09,9.56]	1.21 [0.85,1.72]	0.57 [0.45,0.72]	2.94 [1.98,4.39]	12.80 [6.97,23.41]	27.80 [14.04,54.93]	14.77 [8.21,26.84]	8.92 [5.00,15.95]	–	0.33 [0.23,0.48]
<b>Alem</b>	6.55 [3.97,10.76]	15.75 [9.63,25.72]	16.66 [9.17,30.02]	3.67 [2.48,5.43]	1.74 [1.29,2.32]	8.97 [5.83,13.82]	38.98 [20.86,73.26]	84.77 [41.85,171.40]	44.97 [24.36,83.60]	27.14 [14.87,50.00]	3.05 [2.09,4.43]	–

Acala: acalabrutinib; Alem: alemtuzumab; BR: bendamustine + rituximab; Chlor: chlorambucil; CrI: credible interval; HR: hazard ratio; Ibru: ibrutinib; NMA: network meta-analysis; Obinu: obinutuzumab; Ofa: ofatumumab; PFS: progression-free survival R: rituximab; RCT: randomized controlled trial; Ven: venetoclax.

**Table S10. Pairwise comparison results for OS; NMA involving individual RCTs (Network A)**

Row vs. Column HR [CrI]	BR	Ibru	Ibru + R	Chlor + R	Chlor	Chlor + Obinu	Ibru + Obinu	Acala + Obinu	Acala	Ven + Obinu	Chlor + Ofa
<b>BR</b>	–	0.97 [0.58,1.64]	1.00 [0.57,1.75]	0.84 [0.48,1.46]	0.50 [0.27,0.93]	1.31 [0.65,2.64]	1.41 [0.55,3.71]	2.78 [0.95,8.06]	2.20 [0.79,6.16]	1.05 [0.41,2.77]	0.55 [0.26,1.18]
<b>Ibru</b>	1.03 [0.61,1.73]	–	1.03 [0.59,1.80]	0.86 [0.46,1.62]	0.52 [0.29,0.92]	1.34 [0.65,2.79]	1.46 [0.55,3.90]	2.84 [0.96,8.45]	2.26 [0.79,6.45]	1.08 [0.41,2.90]	0.57 [0.27,1.19]
<b>Ibru + R</b>	1.00 [0.57,1.76]	0.97 [0.56,1.70]	–	0.84 [0.41,1.74]	0.50 [0.24,1.04]	1.31 [0.58,3.02]	1.42 [0.50,4.12]	2.78 [0.87,8.87]	2.20 [0.71,6.81]	1.05 [0.37,3.06]	0.55 [0.23,1.31]
<b>Chlor + R</b>	1.19 [0.68,2.07]	1.16 [0.62,2.16]	1.19 [0.58,2.46]	–	0.60 [0.37,0.96]	1.56 [0.95,2.55]	1.69 [0.75,3.84]	3.31 [1.28,8.54]	2.63 [1.06,6.47]	1.25 [0.56,2.89]	0.66 [0.34,1.27]
<b>Chlor</b>	2.00 [1.08,3.70]	1.94 [1.09,3.47]	1.99 [0.96,4.13]	1.67 [1.04,2.70]	–	2.61 [1.48,4.61]	2.82 [1.20,6.73]	5.52 [2.06,14.73]	4.40 [1.70,11.20]	2.10 [0.89,5.03]	1.10 [0.70,1.74]
<b>Chlor + Obinu</b>	0.77 [0.38,1.54]	0.75 [0.36,1.54]	0.76 [0.33,1.74]	0.64 [0.39,1.05]	0.38 [0.22,0.68]	–	1.08 [0.56,2.10]	2.12 [0.94,4.76]	1.68 [0.79,3.60]	0.81 [0.42,1.56]	0.42 [0.20,0.87]
<b>Ibru + Obinu</b>	0.71 [0.27,1.82]	0.69 [0.26,1.81]	0.71 [0.24,2.01]	0.59 [0.26,1.33]	0.35 [0.15,0.83]	0.92 [0.48,1.78]	–	1.96 [0.69,5.55]	1.55 [0.57,4.24]	0.74 [0.29,1.87]	0.39 [0.15,1.02]
<b>Acala + Obinu</b>	0.36 [0.12,1.05]	0.35 [0.12,1.04]	0.36 [0.11,1.15]	0.30 [0.12,0.78]	0.18 [0.07,0.48]	0.47 [0.21,1.06]	0.51 [0.18,1.45]	–	0.79 [0.36,1.73]	0.38 [0.13,1.08]	0.20 [0.07,0.59]
<b>Acala</b>	0.45 [0.16,1.27]	0.44 [0.16,1.27]	0.45 [0.15,1.40]	0.38 [0.15,0.94]	0.23 [0.09,0.59]	0.60 [0.28,1.26]	0.65 [0.24,1.75]	1.26 [0.58,2.77]	–	0.48 [0.18,1.30]	0.25 [0.09,0.71]
<b>Ven + Obinu</b>	0.95 [0.36,2.45]	0.92 [0.34,2.46]	0.95 [0.33,2.70]	0.80 [0.35,1.80]	0.48 [0.20,1.12]	1.24 [0.64,2.39]	1.34 [0.53,3.39]	2.63 [0.93,7.47]	2.08 [0.77,5.70]	–	0.52 [0.19,1.38]
<b>Chlor + Ofa</b>	1.82 [0.85,3.91]	1.77 [0.84,3.70]	1.81 [0.76,4.34]	1.52 [0.79,2.95]	0.91 [0.58,1.44]	2.38 [1.15,4.90]	2.58 [0.98,6.84]	5.05 [1.69,14.96]	4.01 [1.40,11.33]	1.91 [0.72,5.14]	–

Acala: acalabrutinib; Alem: alemtuzumab; BR: bendamustine + rituximab; Chlor: chlorambucil; CrI: credible interval; HR: hazard ratio; Ibru: ibrutinib; NMA: network meta-analysis; Obinu: obinutuzumab; Ofa: ofatumumab; OS: overall survival R: rituximab; RCT: randomized controlled trial; Ven: venetoclax.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Acalabrutinib, as monotherapy and in combination with obinutuzumab, showed favorable PFS and OS compared with frontline therapies of CLL in fludarabine-ineligible patients. Although our NMAs provide useful insights into the relative efficacy of acalabrutinib compared with other frontline treatments of CLL, the results cannot be considered confirmatory, and head-to-head randomized trials are needed, especially to compare the efficacy of acalabrutinib versus other targeted agents. The ongoing ELEVATE-RR (Study of Acalabrutinib [ACP-196] Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL; NCT02477696) trial, for example, will provide important comparative data for acalabrutinib versus ibrutinib, albeit in patients with relapsed/refractory CLL.



---

**Chen PH et al., 2019 [2].**

Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.

**Fragestellung**

To assesses the relative efficacy of novel targeted agents for the treatment of a relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia.

**Methodik**

Population:

- patients with R/R CLL

Intervention/ Komparator:

- novel targeted agents or conventional regimens

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, LILACS database, the Cochrane collaboration database, and proceedings from major international meetings in hematology and oncology, such as the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2018) and European Hematology Association (EHA 2018). From 1 January 2005 to 6 January 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies included one indirect comparison article and seven RCTs
- The seven included studies investigated the following treatment options: (1) Ibrutinib (Ibr), (2) ibrutinib plus bendamustine rituximab (IbrBR), (3) venetoclax rituximab (VR), (4) idelalisib plus ofatumumab (IdeOfa), (5) idelalisib plus bendamustine rituximab (IdeBR), (6) duvelisib (Duv), (7) bendamustine rituximab (BR), (8) rituximab (R), and (9) ofatumumab (Ofa)



## Charakteristika der Population:

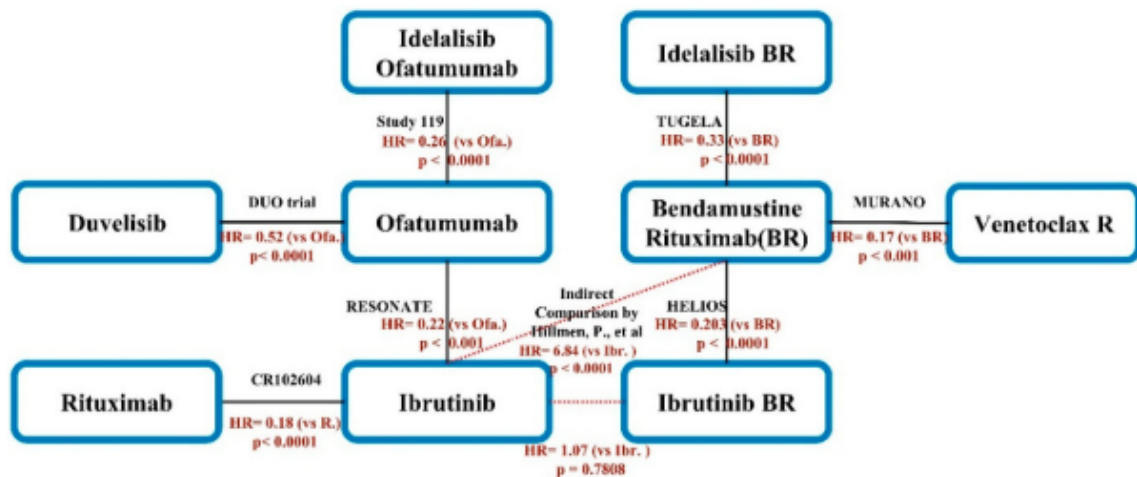
Trial Name NCT Number	First Author Published Year	Trial Design	Experimental Arm	Control Arm	Mean Age	Rai Stage > III (%)	Number of Prior Therapies	Del(17p) Mutation (%)
Study 119 (NCT01659021)	Jones, J.A. 2017	OP, RCT Phase III	Idelalisib Ofatumumab <sup>a</sup> (Ide: 150 mg bid po)	Ofatumumab <sup>b</sup>	67.7	63.70%	3 vs. 3	40% vs. 38%
DUO trial (NCT02004522)	Flinn, I.W. 2018	OP, RCT Phase III	Duvelisib (25 mg bid po)	Ofatumumab <sup>b</sup>	69	56%	2 vs. 2	21% vs. 28%
RESONATE (NCT01578707)	Brown, J.R. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Ofatumumab <sup>b</sup>	66.8	57.30%	3 vs. 2	32% vs. 33%
CR102604 (NCT01973387)	Huang, X. 2018	OP, RCT Phase III	Ibrutinib (420 mg qd po)	Rituximab <sup>c</sup>	63.6	77.70%	2 vs. 2	27.1% vs. 24.1%
HELIOS (NCT01611090)	Chanan-Khan, A. 2016	DB, RCT Phase III	Ibrutinib BR <sup>d</sup> (Ibr 420 mg qd po)	BR <sup>d</sup>	63.5	42.50%	2 vs. 2	0% vs. 0%
MURANO (NCT02005471)	Seymour, J.F. 2018	OP, RCT Phase III	Venetoclax R <sup>e</sup>	BR <sup>d</sup>	65.3	18%	2 vs. 2	23.7% vs. 23.6%
TUGELA (NCT01569295)	Zelenetz, A.D. 2017	DB, RCT Phase III	Idelalisib BR <sup>d</sup> (Ide.: 150 mg bid po)	BR <sup>d</sup>	63	45.50%	2 vs. 2	18% vs. 19%

DB: Double blind, OP: Open label, RCT: Randomized control trial, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ide: Idelalisib, Ibr: Ibrutinib. <sup>a</sup> Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 1000 mg weekly for seven weeks, and then 1000 mg every four weeks for four doses). <sup>b</sup> Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 2000 mg weekly for seven weeks, and then 2000 mg every four weeks for four doses). <sup>c</sup> Rituximab: Up to six cycles (total of eight doses administered by intravenous infusion) 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 of Cycle 1, 500 mg/m<sup>2</sup> on Day 15 of Cycle 1 (Weeks 1–4), 500 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 and Day 15 of Cycle 2 (Weeks 5–8), and 500 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 of Cycles 3–6 (Weeks 9–24). <sup>d</sup> Bendamustine 70 mg/m<sup>2</sup>/day on two consecutive days every 28 days administered intravenously for a maximum of 12 infusions. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1, then 500 mg/m<sup>2</sup> every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions. <sup>e</sup> Venetoclax was administered at an initial dose of 20 mg via tablet orally QD, incremented weekly up to a maximum dose of 400 mg during a five-week ramp-up period. Venetoclax will be continued at 400 mg QD from Week 6 (Day 1 of Cycle 1 of combination therapy) onwards up to disease progression (PD) or two years. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1, then 500 mg/m<sup>2</sup> every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions.

## Qualität der Studien:

- All RCTs were high-quality, phase III trials

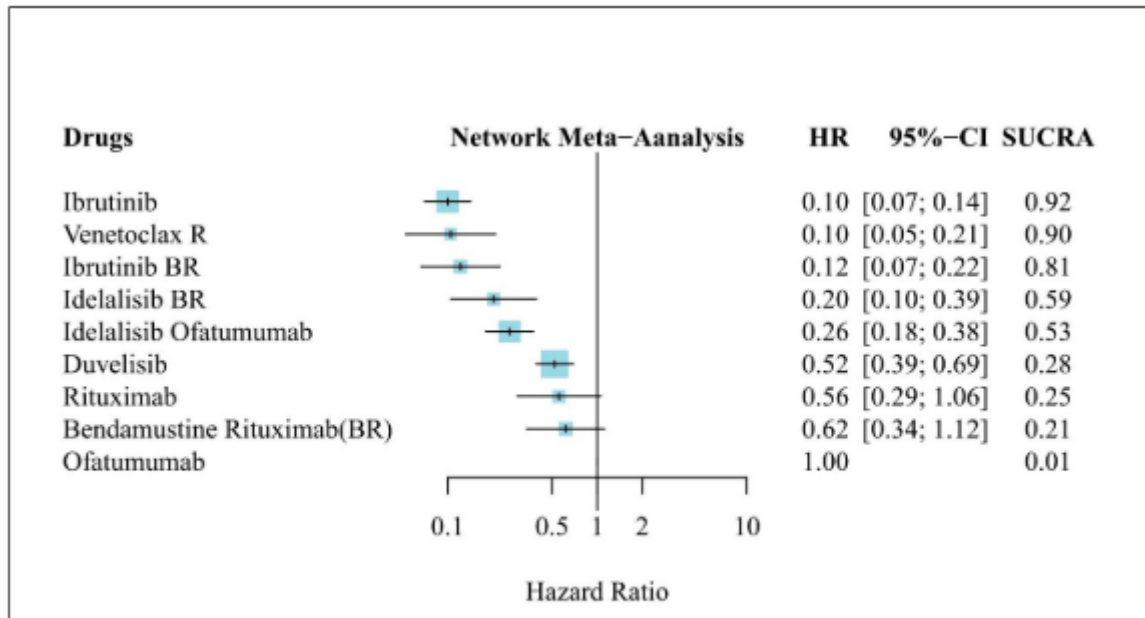
## Studienergebnisse:



**Figure 2.** Schematic diagram of the network of evidence used in network meta-analysis (NMA). The black line indicates a direct comparison from RCT. The name of the trial and the published year are noted in black. The hazard ratio of PFS is noted in orange. The red dotted line indicates the individualized indirect comparison data published by Hillmen et al. HR: Hazard ratio, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab, P: P-value.

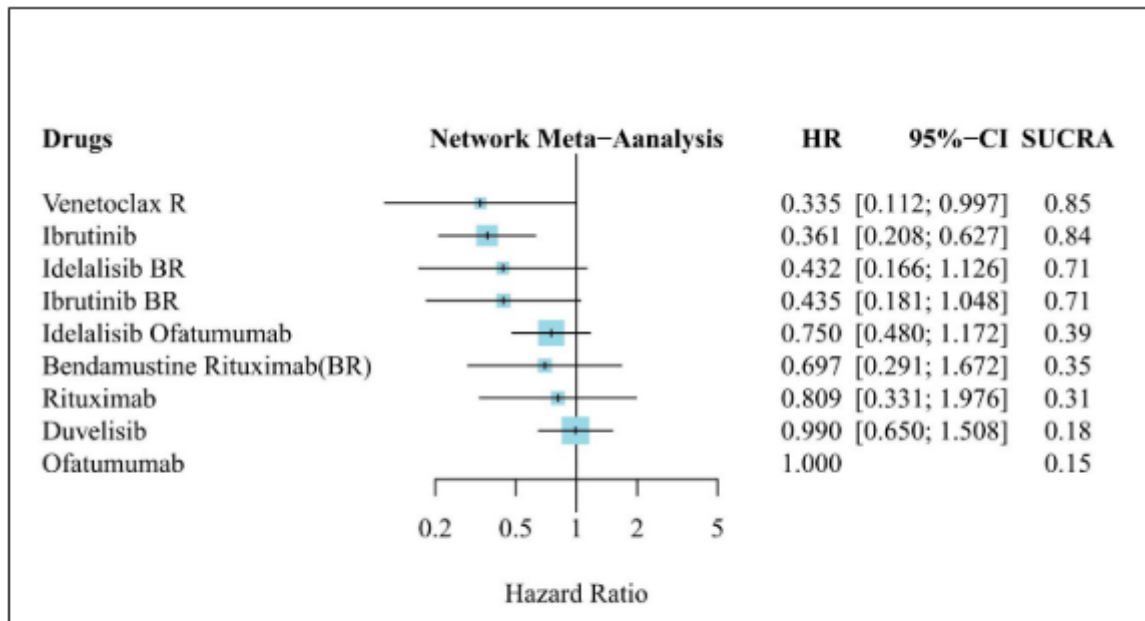
- PFS: NMA for PFS, in which Ofa was used as the comparator.
  - All treatments were sorted based on their ranking and accompanied by the HR with the 95% CI versus Ofa. With the exception of conventional BR and R, all newly developed novel-targeted-agent-based therapies were significantly more effective than Ofa and reduced the risk of progression or death by more than 48%. In the analysis of overall PFS, Ibr and VR were more effective than the other treatments for patients with R/R CLL. Both of these treatments resulted in a more favorable HR than did Ofa (Ibr: HR, 0.10; 95% CI, 0.07–0.14; VR: HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.21). In other

words, treatments with Ibr or VR reduced the risk of disease progression or death by 90% compared to conventional Ofa. Furthermore, the SUCRA value of Ibr was 0.92, showing that the cumulative ranking probability of being the best treatment option in the network analysis was 92%. VR had an approximate SUCRA value of 0.90, a 90% chance of being the best treatment option.



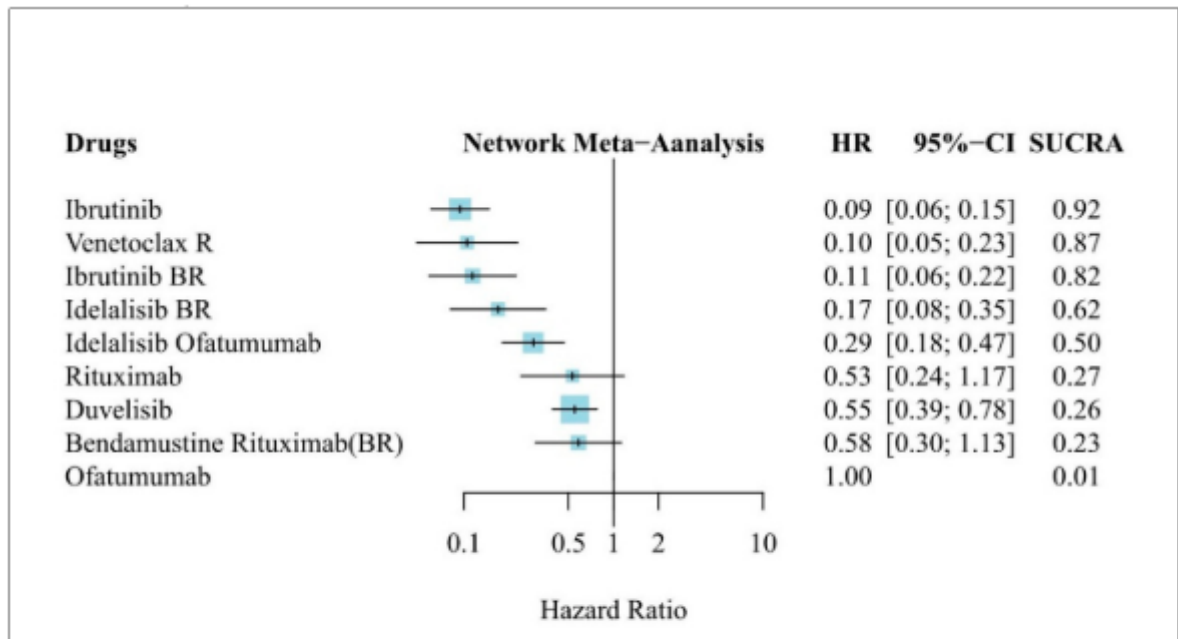
**Figure 3.** Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- OS: NMA for OS, in which ofatumumab was used as the comparator.
  - Only VR (HR, 0.335; 95% CI, 0.112–0.997) and Ibr (HR, 0.361; 95% CI, 0.208–0.627) were significantly more effective than the comparator. VR and Ibr were ranked as the most effective treatments, with similar SUCRA values of 0.85 and 0.84, respectively. The other treatments did not significantly differ from that of Ofa but had a trend toward a greater effectiveness of novel targeted agents, with the median HR ranging from 0.335 to 0.99. However, the median OS among most of the included trials had not yet been reached.



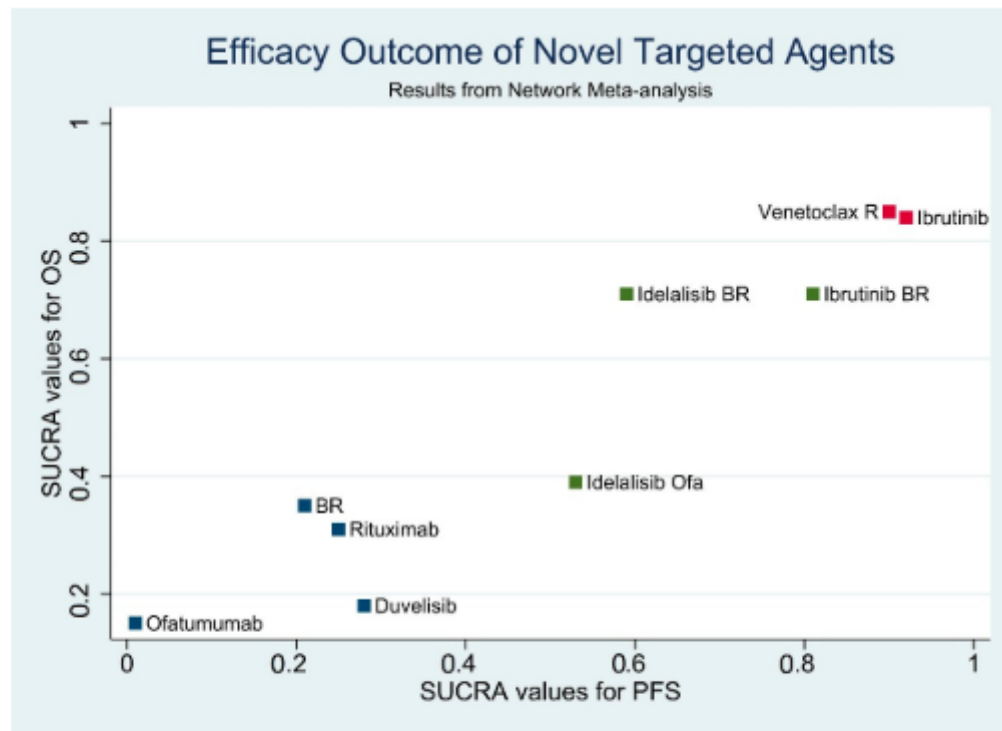
**Figure 4.** Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of OS in R/R CLL. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- PFS in Patients without del(17p):
  - All of the seven RCTs reported HRs of PFS in del(17p) patients (total, 2021 patients).
  - Six of nine treatments resulted in significantly higher PFS than did Ofa. Ibr was ranked as the most effective treatment (HR, 0.09; 95% CI, 0.06–0.15), with a SUCRA value of 0.92. VR treatment was the second-best option based on the SUCRA value (HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.23; SUCRA, 0.87). However, the HR versus Ofa was similar between VR and Ibr in this subgroup analysis of patients with del(17p). This result is consistent with that of the PFS analysis.



**Figure 5.** Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL patients without del(17p) mutation. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- Results of Efficacy Outcome Synthesis: We incorporated the evidence, resulting from our analysis, of the relative treatment effects of PFS and OS.
- The two-dimensional graphs are shown as a scatter plot in Figure 6, illustrating the probability of the best efficacy outcome of PFS and OS for all comparisons. Data are reported by SUCRA values determined by our NMA. Ibrutinib and VR were the most effective treatment options based on PFS and OS.



**Figure 6.** Efficacy outcomes for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in network meta-analysis: Scatter plot. Data are reported by SUCRA values from the results of our network meta-analysis. X-axis, SUCRA values for PFS. Y-axis, SUCRA values for OS. Red nodes indicate the most effective treatment options. Green nodes indicate treatment options more effective than conventional regimens. Navy blue nodes indicate treatment options as effective as conventional regimens. PFS: Progression-free survival, OS: Overall survival, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ofa: Ofatumumab, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

According to our NMA, treatment with each of the novel targeted agents resulted in greater PFS than did traditional R, Ofa, or BR regimens. Both ibrutinib monotherapy and venetoclax rituximab have a high probability of being the most effective treatments for a relapse or refractory chronic lymphocytic leukemia with respect to long-term progression-free survival and overall survival.

---

#### Puła, A. et al., 2018 [8].

Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.

#### Fragestellung

To assess the efficacy and safety of BCR pathway inhibitors in relapsed/refractory CLL, we conducted a systematic review and meta-analysis of five randomized controlled trials (1866 patients).

## Methodik

### Population:

- patients with relapsed or refractory CLL

### Intervention/Komparator:

- Ibrutinib or Idelalisib/ other therapeutic regimens

### Endpunkte:

- PFS, overall survival (OS), PFS in clinical subgroups, response rates and adverse events (AE)

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov registry from origin until 13 April 2017.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's Risk of Bias Tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 randomized controlled trials (1866 patients). The trials investigating ibrutinib enrolled 969 patients, while the trials investigating idelalisib included 897 patients

### Charakteristika der Population:

Study (first author, year)	CLL definition	Response definition	Intervention	Comparison	Outcome measures	Study design	Number of randomized patients	Number of dropouts	Accrual period	Subgroup analysis and stratified randomization	ClinicalTrials.gov ID	Population characteristics			
												Age	Sex (% of males)	Number of patients with IGHV mutation	Number of patients with del17p13.1 or TP53 mutation
Byrd, 2014	iwCLL 2008	iwCLL 2008	ibrutinib	Ofatumumab	PFS, ORR, OS, Hematological improvement, Improvement of disease-related symptoms, safety	MC, OL	391	103 (26.3%)	June 2012–April 2013	Yes	NCT01578707	30–88, mean: 66.5	68	NA	127 (32.5%)
Chanan-Khan, 2015	iwCLL 2008	iwCLL 2008	ibrutinib + bendamustine + rituximab	Placebo + bendamustine + rituximab	PFS, AE, ORR, OS, rate of MRD, improvement in hematologic values/disease-related symptoms/patient-reported outcome scores, plasma concentrations of drugs, biomarkers	DB	578	275 (47.6%)	September 2012–January 2014	Yes	NCT01611090	31–86, mean: 63.5	66	101 (17.5%)	Excluded (0%)
Furman, 2014	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + rituximab	Placebo + rituximab	PFS, OS, ORR, CRR, Lymph Node Response Rate, HRQL, safety	MC, DB	220	74 (33.6%)	May 2012–August 2013	Yes	NCT01539512	47–92, mean: 71	65.5	35 (15.9%)	96 (43.6%)
Jones, 2017	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + ofatumumab	Ofatumumab	PFS, ORR, OS, CRR, Lymph Node Response Rate	MC, OL	261	211 (80%)	December 2012–March 2014	Yes	NCT01659021	61–74, mean: 67.6	71	56 (21.4%)	103 (39.5%)
Zelenetz, 2017	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Idelalisib + bendamustine + rituximab	Placebo + bendamustine + rituximab	PFS, ORR, OS, CRR, Lymph Node Response Rate	MC, DB	416	93 (22.3%)	June 2012–August 2014	Yes	NCT01569295	32–83, mean: 63	76	70 (16.8%)	137 (32.9%)

MC: multicenter; DB: double-blind; OL: open-label.

## Qualität der Studien:

(B)

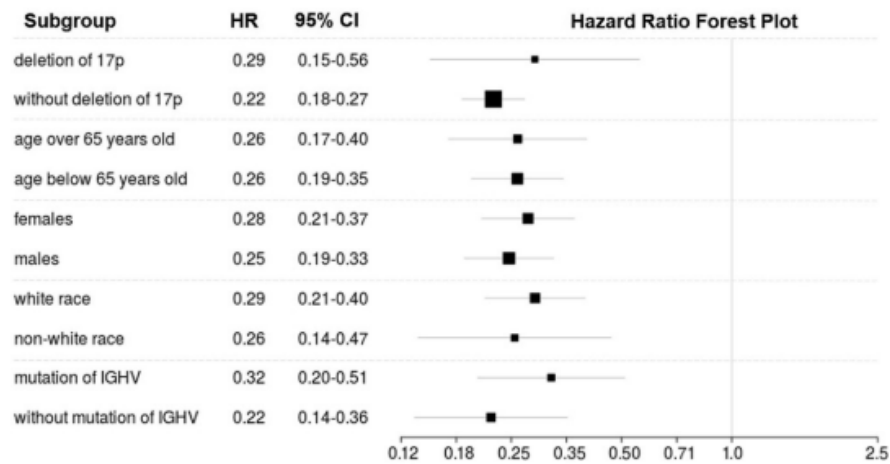
	Zeleneitz 2017	Jones 2017	Furman 2014	Chanani-Khan 2015	Byrd 2014	
+			+	+		Random sequence generation (selection bias)
+			+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
			+	+		Blinding of participants and personnel (performance bias)
+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
					+	Other bias

**Figure 1.** (A) Flowcharts presenting the pipeline of the search and data extraction. Five databases were reviewed separately for both regimens, and a total of five clinical trials were found to be eligible for analysis. Those were provided with a corresponding ClinicalTrials.gov identifier and acronym if available. HTA: health technology assessment. (B) Quality assessment of selected clinical trials. The plus signs indicate low risk of bias while empty spaces show unclear risk.

## Studienergebnisse:

- Our study demonstrated that BCR pathway inhibitors significantly prolonged progression-free survival (PFS; pooled HR= 0.24; 95% CI: 0.19–0.30) and overall survival (HR= 0.58; 0.46–0.73) compared with control treatment.
- BCR pathway inhibitors increased the probability of response (RR= 3.54; 95% CI: 1.69–7.41) and decreased the risk of progression (RR= 0.21, 95% CI: 0.13–0.34).
- However, BCR pathway inhibitors increased the risk of grade 3 and 4 adverse events (AEs; RR= 1.25; 95% CI: 1.08–1.44) and serious AEs (RR= 1.32; 95% CI: 1.17–1.50). AEs causing discontinuation (RR= 1.26; 95% CI: 0.88–1.81) or death (RR= 1.06; 95% CI: 0.72–1.57) were not significantly increased.
- Subgroup analysis:
  - In comparison to other treatment modalities, BCR pathway inhibitors were effective regardless of the 17p13.1 deletion status, IGHV gene mutation status, age (older or younger than 65 years old), race (white versus non-white) and gender (female versus male). However, meta-regression showed that ibrutinib had a slight advantage over idelalisib in Caucasians. Specific subgroups presented varied degrees of statistical heterogeneity





**Figure 3.** The first plot of random-effect model pooled HRs in the meta-analysis of PFS of clinical subgroups. The application of BCR inhibitors demonstrates significantly improved PFS among all clinical subgroups with no apparent difference between contrary features. Although del17p and mutated IGHV were associated with poorer PFS, the difference was not found to be statistically significant in meta-regression.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, ibrutinib and idelalisib, two novel BCR signaling pathway inhibitors, demonstrate better effectiveness against relapsed or refractory CLL than other examined therapeutic regimens. They result in better PFS, OS and response rates, and are characterized by a good safety profile. Although they are bound to a higher risk of serious AE, they do not significantly increase the risk of AEs causing discontinuation or death. Our results show comprehensively that both drugs should be considered as effective components of treatment regimens in patients with refractory/ relapsed CLL/SLL.



### 3.3 Leitlinien

#### National Comprehensive Cancer, Network, 2021 [7].

Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Version 1.2022 — September 8, 2021

#### Zielsetzung/Fragestellung

Management of CLL/SLL.

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz [mit aktueller Evidenzrecherche], wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-unklar, ob PatV involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-NCCN Evidence Blocks;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist indirekt über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert-Update.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for CLL/ SLL, an electronic search of the PubMed database was performed
- *Hinweis:* Suchzeitraum und Daum der Suche nicht genannt

#### LoE/GoR

- All recommendations are category 2A unless otherwise indicated

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
<b>Category 1</b>	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2A</b>	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 2B</b>	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
<b>Category 3</b>	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
<b>Preferred intervention</b>	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
<b>Other recommended intervention</b>	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
<b>Useful in certain circumstances</b>	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

- All recommendations are considered appropriate.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Updates from Version 4.2020
- LL Version mit Evidence Blocks

## Unterüberschrift

### Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

#### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS <sup>a,b,c,d</sup>

#### CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation

FIRST-LINE THERAPY <sup>e</sup>		
Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	<b>Preferred regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib<sup>f</sup> ± obinutuzumab (category 1)</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup> (category 1)</li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup> + obinutuzumab (category 1)</li> </ul>	<b>Other recommended regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine (70 mg/m<sup>2</sup> in cycle 1 with escalation to 90 mg/m<sup>2</sup> if tolerated) + anti-CD20 monoclonal antibody<sup>d,h,i</sup></li> <li>• Chlorambucil + obinutuzumab</li> <li>• Obinutuzumab</li> <li>• High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab or obinutuzumab (category 2B)</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup> + obinutuzumab (category 2B)</li> <li>• Chlorambucil (category 3)</li> <li>• Rituximab (category 3)</li> </ul>
Patients age <65 y without significant comorbidities	<b>Preferred regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib<sup>f</sup> ± obinutuzumab (category 1)</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup> (category 1)</li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup> + obinutuzumab</li> </ul>	<b>Other recommended regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine + anti-CD20 monoclonal antibody<sup>d,h,j</sup></li> <li>• FCR (fludarabine<sup>k</sup>, cyclophosphamide, rituximab)<sup>l,i</sup> (preferred for patients with IGHV-mutated CLL)</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup> + rituximab (category 2B)</li> <li>• FR (fludarabine<sup>k</sup> + rituximab)<sup>l,m</sup> (category 3)</li> <li>• HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 3)</li> </ul>
SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY <sup>e</sup>		
Patients age ≥65 y OR Patients age <65 y with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	<b>Preferred regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib<sup>f,n</sup> (category 1)</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup> (category 1)</li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup> + rituximab (category 1)</li> </ul>	<b>Other recommended regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil + rituximab</li> <li>• Duvelisib<sup>f</sup></li> <li>• Idelalisib<sup>f</sup> ± rituximab<sup>o</sup></li> <li>• Lenalidomide<sup>p</sup> ± rituximab</li> <li>• Obinutuzumab</li> <li>• Ofatumumab<sup>q</sup></li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup></li> <li>• Zanubrutinib (for patients with intolerance or contraindication to other BTKi)<sup>f,n</sup></li> <li>• Bendamustine + rituximab<sup>f</sup> (category 2B)</li> <li>• HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B)</li> <li>• Dose-dense rituximab (category 3)</li> </ul>
Patients age <65 y without significant comorbidities	<b>Preferred regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib<sup>f,n</sup> (category 1)</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup> (category 1)</li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup> + rituximab (category 1)</li> </ul>	<b>Other recommended regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine + rituximab</li> <li>• Duvelisib<sup>f</sup></li> <li>• FCR<sup>k,l</sup></li> <li>• Idelalisib<sup>f</sup> ± rituximab<sup>o</sup></li> <li>• Lenalidomide<sup>p</sup> ± rituximab</li> <li>• Obinutuzumab</li> <li>• Ofatumumab<sup>q</sup></li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup></li> <li>• Zanubrutinib (for patients with intolerance or contraindication to other BTKi)<sup>f,n</sup></li> <li>• HDMP + rituximab or obinutuzumab (category 2B)</li> <li>• Alemtuzumab<sup>f</sup> ± rituximab (category 3)</li> <li>• Bendamustine, rituximab + ibrutinib<sup>f</sup> (category 3)</li> <li>• FC (fludarabine, cyclophosphamide)<sup>k,l</sup> + ofatumumab<sup>q</sup> (category 3)</li> </ul>

#### CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation

Chemoimmunotherapy is not recommended since del(17p)/TP53 mutation is associated with low response rates.

FIRST-LINE THERAPY <sup>e</sup>	
<b>Preferred regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib<sup>f</sup> ± obinutuzumab</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup></li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup> + obinutuzumab</li> </ul>	<b>Other recommended regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab<sup>f</sup> ± rituximab</li> <li>• HDMP + rituximab</li> <li>• Obinutuzumab</li> <li>• Zanubrutinib (for patients with contraindication to other BTKi)<sup>f,n</sup></li> </ul>

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY <sup>e</sup>	
<b>Preferred regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acalabrutinib<sup>f,n</sup> (category 1)</li> <li>• Ibrutinib<sup>f</sup> (category 1)</li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup> + rituximab (category 1)</li> <li>• Venetoclax<sup>f,g</sup></li> </ul>	<b>Other recommended regimens</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alemtuzumab<sup>f</sup> ± rituximab</li> <li>• Duvelisib<sup>f</sup></li> <li>• HDMP + rituximab</li> <li>• Idelalisib<sup>f</sup> ± rituximab<sup>o</sup></li> <li>• Lenalidomide<sup>p</sup> ± rituximab</li> <li>• Ofatumumab<sup>q,s</sup></li> <li>• Zanubrutinib (for patients with intolerance or contraindication to other BTKi)<sup>f,n</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> See references for regimens CSLL-D 5 of 6 and CSLL-D 6 of 6.

<sup>b</sup> See Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C).

c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be used in patients who have received at least one full dose of a rituximab product by intravenous route.

d Re-challenge with the same monoclonal antibody is not recommended in patients experiencing rare complications (eg, mucocutaneous reactions including paraneoplastic pemphigus, Stevens-Johnson syndrome, lichenoid dermatitis, vesiculobullous dermatitis, and toxic epidermal necrolysis). It is unclear whether re-challenge with alternative anti-CD20 antibodies poses the same risk of recurrence.

e An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

f See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors (CSLL-F).

g See Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden (CSLL-G).

h Anti-CD20 monoclonal antibodies include: rituximab, ofatumumab, or obinutuzumab. While ofatumumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use.

i Not recommended for frail patients.

j Data from the CLL10 study confirm the superiority of FCR over bendamustine + rituximab (BR) in younger patients. For patients >65 y, the outcome was similar for both regimens with less myelosuppression and infection for BR. FCR was associated with improved PFS (with a plateau in PFS beyond 10-year follow-up) in patients with mutated IGHV without del(17p)/TP53 mutation (Thompson P, et al. Blood 2016;127:303-309).

k See Discussion for further information on oral fludarabine.

l AIHA should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine; however, patients should be observed carefully and fludarabine should be avoided in those where a history of fludarabine-associated AIHA is suspected.

m Not recommended for CLL with del(11q). Outcomes for CLL with del(11q) are better with chemoimmunotherapy containing an alkylating agent.

n Acalabrutinib or zanubrutinib has not been shown to be effective for ibrutinib-refractory CLL with BTK C481S mutations. Patients with ibrutinib intolerance have been successfully treated with acalabrutinib or zanubrutinib without recurrence of symptoms.

o Indicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by CrCl <60 mL/min, or NCI CTCAE grade ≥3 neutropenia or grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents).

p Lenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Andritsos L, et al. J Clin Oncol 2008;26:2519-2525; Wendtner C, et al. Leuk Lymphoma 2016;57:1291-1299.

q While ofatumumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use.

r While alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Alemtuzumab is less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation. See Treatment and Viral Reactivation (CSLL-C 1 of 4).

s This is not effective in patients with lymph nodes >5 cm

## Referenzen aus Leitlinien

### **Acalabrutinib ± obinutuzumab**

Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet 2020;395:1278-1291.

Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2021; Online ahead of print.

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. J Clin Oncol 2020;38:2849-2861.

Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. Blood Adv 2019;3:1553-1562.

### **Alemtuzumab ± rituximab**

Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:5616-5623.

Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. Blood 2002;99:3554-3561.

Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004;103:3278-3281.

Faderl S, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Alemtuzumab by continuous intravenous infusion followed by subcutaneous injection plus rituximab in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia recurrence. Cancer 2010;116:2360-2365.

### **BR (bendamustine + rituximab)**

Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica 2018;103:698-706.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2016;17:928-942.

Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:3559-3566.

**BR+ ibrutinib**

Fraser G, Cramer P, Demirkan F, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2019;33:969-980.

**Bendamustine + obinutuzumab**

Stilgenbauer S, Leblond V, Foa R, et al. Obinutuzumab plus bendamustine in previously untreated patients with CLL: a subgroup analysis of the GREEN study. *Leukemia* 2018;32:1778-1786.

**Bendamustine + ofatumumab**

Flinn IW, Panayiotidis P, Afanasyev B, et al. A phase 2, multicenter study investigating ofatumumab and bendamustine combination in patients with untreated or relapsed CLL. *Am J Hematol* 2016;91:900-906.

**Chlorambucil + obinutuzumab**

Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015;29:1602-1604.

Moreno C, 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;20:43-56.

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. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-1200.

**Duvelisib**

Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132:2446-2455.

Flinn IW, Miller CB, Ardeshtna KM, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922.

Daivdas MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2096-2103.

**FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)**

Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127:208-215.

Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17:928-942.

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;127:303-309.

Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1756-1765.

Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117:3016-3024.

**FC (fludarabine, cyclophosphamide) + ofatumumab**

Robak T, Warzocha K, Govind Babu K, et al. Ofatumumab plus fludarabine and cyclophosphamide in relapsed chronic lymphocytic leukemia: results from the COMPLEMENT 2 trial. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1084-1093.

**Fludarabine + rituximab**

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol* 2011;29:1349-1355.

**HDMP (high-dose methylprednisolone) + rituximab or obinutuzumab**

Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. *Leukemia and Lymphoma* 2007;48:2412-2417.

Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789.

Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. *Ann Hematol* 2003;82:759-765.

Castro JE, Amaya-Chanaga CI, Velez Lujan J, et al. Obinutuzumab (Gazyva) and High-Dose Methylprednisolone (HDMP) Combination for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - a Phase Ib/II Study [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 1730.

#### **Ibrutinib**

Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34:787-798.

O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1418.

Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, 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;16:169-176.

Munir T, Brown JR, O'Brien S, 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;94:1353-1363.

#### **Ibrutinib + rituximab**

Shanafelt T, Wang X, Kay N, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.

Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528.

#### **Ibrutinib + obinutuzumab**

Moreno C, 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;20:43-56.

#### **Idelalisib ± rituximab**

Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, 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;37:1391-1402.

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008-1018.

#### **Lenalidomide**

Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.

Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.

Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591.

#### **Obinutuzumab**

Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;127:79-86.

Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.

#### **Ofatumumab**

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.

Miklos U, Strugov V, Lewerin C, et al. Five-year survival follow-up of a phase III randomised trial comparing ofatumumab versus physicians' choice for bulky fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukaemia: a short report. *Br J Haematol* 2020;189:689-693.

#### **Venetoclax + obinutuzumab**

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. *Lancet Oncol* 2020;21:1188-1200.

#### **Venetoclax ± rituximab**

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, 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;36:1973-1980.

Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131:1704-1711.

Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:65-75.

Kater AP, Wu JQ, Kipps T, 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;38:4042-4054.



Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of Murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx) [abstract]. Blood 2020;136:19-21.

#### **Zanubrutinib**

Tam CS, Robak T, Ghia P, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naive chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. Haematologica 2020; Online ahead of print

Tam CS, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood 2019;134:851-859.

Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. J Hematol Oncol 2020;13:48.

---

## **Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2021 [1].**

Chronic lymphocytic leukemia.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Guideline Questions:

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?

The following guidelines apply to adults over 18 years of age.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-keine detaillierten Angaben im Handbuch wird PatV Einbeziehung angestrebt;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu für 3 Personen;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-Aktualisierung ohne erneute Literatursuche (siehe unten);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-generelle Angaben im Handbuch;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert- trifft zu (a formal review of the guideline will be conducted in 2022);

#### Recherche/Suchzeitraum:

- No formal literature search was conducted for the 2021 update, the update was based on a consensus meeting held in 2021. 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.

### LoE/GoR

- LoE/GoR wurden aus dem Handbuch entnommen finden sich allerdings nicht zu den Empfehlungen dieser Leitlinie.

**Table 5.** Levels of Evidence

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

**Table 6.** 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

- This guideline was originally developed in May 2010 and subsequently revised in 2013, 2014, 2015, 2017, 2018, 2019 and 2021.

### **Recommendations**

Hinweis: Although CLL and small lymphocytic lymphoma (SLL) are categorized by the WHO as similar entities, the term SLL is used to indicate neoplastic tissue infiltration in lymph nodes, spleen, or other organs associated with a circulating B-lymphocyte count that *does not exceed*  $5 \times 10^9/L$ .

### First-Line Treatment Options:

1. The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. 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).
2. Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, indefinite Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors are the preferred treatment choice for these patients.

3. Patients with unmutated IgHV have inferior outcomes compared to patients with mutated IgHV when treated with chemo-immunotherapy (CIT), making novel agents the preferred firstline treatment for these patients. Given the lack of head-to-head comparison of indefinite BTKi over venetoclax-obinutuzumab (VO) in this population, we favour finite therapy with VO for reasons of cost. Given the lack of data in young, fit patients with VO and the overall survival (OS) advantage with BTKi compared to CIT, younger (< 70 years), fit patients with unmutated IGVH should receive BTKi monotherapy as firstline treatment. Patients in whom VO therapy cannot be safely administered (ex. those who reside a long distance from a regional or tertiary cancer centre where TLS monitoring can be performed) should receive BTKi inhibitor therapy.

4. Patients with mutated IgHV can experience lengthy remissions with many different therapies. In fit (ie. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)  $\leq 6$ ) 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 and is, thus, recommended. VO is the preferred regimen for patients who are not appropriate for FCR. Other chemo-immunotherapy regimens have demonstrated efficacy in older or less fit patients including bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob) and remain as options for patients with good risk CLL who are not appropriate for VO.

#### Second and Subsequent Line Treatment Options:

1. Venetoclax in combination with rituximab 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.

2. BTKi monotherapy leads to lengthy remissions in patients with relapsed/refractory CLL and is another high effective option for secondline therapy.

3. 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 for new start of BTKi. There is no data currently to support switching patients from ibrutinib to second generation BTKi in patients with good disease control and acceptable tolerability.

4. Venetoclax, a BCL2-inhibitor, as indefinite monotherapy, has demonstrated efficacy in patients who fail or are intolerant to BCR-inhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab). Patients who progress on BTKi have a poor prognosis and should receive indefinite venetoclax therapy and/or contemplation of clinical trials and/or allo HSCT if appropriate. Patients who discontinue BTKi for reasons of intolerance after good disease control should wait to be re-treated 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 toxicity and is rarely used in Alberta.

6. Chemoimmunotherapy (ex bendamustine and rituximab) may be considered in patients who have failed 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 70 years of age, require treatment and, have progressed on a targeted therapy 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  $\geq 3$  prior lines of therapy, those who have confirmed progression on BTKi and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

#### 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.

---

#### **AWMF, 2018 [5] und Leitlinienreport [6].**

*Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)*

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert-Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Suche: 2017

##### LoE/GoR

- Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009). Die Evidenzklassifikationen bildeten bei einigen Fragestellungen die Grundlage für eine weitergehende Beurteilung der Evidenz mit GRADE.

**Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.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: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

## Empfehlungen

### 4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B-Symptome (Gewichtsabnahme &gt; 10 % innerhalb von 6 Monaten; extreme Schwäche; Fieber über 2 Wochen ohne Anhalt für eine Infektion; Nachtschweiß),</li> <li>• rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz (zunehmende Anämie und/oder Thrombozytopenie),</li> <li>• Autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, die schlecht auf Corticosteroide anspricht,</li> <li>• Massive (&gt; 6 cm unter dem Rippenbogen) Symptome verursachende oder progrediente Splenomegalie,</li> <li>• Massive (&gt; 10 cm im Längsdurchmesser) oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen,</li> <li>• Progrediente Lymphozytose mit &gt; 50 % über einen zweimonatigen Zeitraum oder Lymphozytenverdopplungszeit unter 6 Monaten, gemessen ab einer absoluten Lymphozytenzahl von &gt; 30G/L.</li> </ul>
	Konsens

4.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens

4.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens

4.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens

4.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i> .
	Konsens

#### 4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

4.6.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) <i>soll</i> einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Fischer 2016, Goede 2014, Goede 2015, Hallek 2010, Hillmen 2015 [76-80]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### 4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

4.7.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Chemoimmuntherapie <i>soll</i> basierend auf der Gabe eines CD20-Antikörpers sein.
GRADE	Bauer 2012, Geisler 2014, Skoetz 2012 [89-91]
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### Therapie der CLL mit del(17p)/TP 53 Mutation

4.8.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Allen Patienten mit CLL und del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollen</i> , sofern eine Studie hierzu vorhanden ist und keine Ausschlusskriterien eine Teilnahme verhindern, die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.
	Konsens

4.9.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit del(17p)/TP 53 Mutation <i>sollte</i> , sofern nicht in klinischen Studien, in der Erstlinientherapie der Btk-Kinaseinhibitor Ibrutinib angeboten werden. Patienten, die nicht geeignet für Ibrutinib sind, kann alternativ eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab oder Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Burger 2014, Burger 2015, Byrd 2015, O'Brien 2016 [94-97]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊕ low	TRM
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### 4.3. Therapie jüngerer/fitter versus älterer/unfitter & komorbider Patienten

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden.</p> <p>Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.</p>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109] Gesamtüberleben PFS TRM Nebenwirkungen
	Konsens
4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	<p>Älteren oder komorbiden Patienten <i>sollen</i> weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.</p>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110] Gesamtüberleben PFS TRM Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

4.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Bei asymptomatischen Hochrisikopatienten <i>sollte</i> mit der watch &amp; wait Strategie fortgefahren werden.</p>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate	Bergmann 2013, Schweighofer 2013 [119, 120] Gesamtüberleben PFS Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie: Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen. Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in

einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (...)

#### Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

<b>6.10.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Chemoimmuntherapie <b>soll</b> einer Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Bauer 2012 [90]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens
<b>6.11.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Fall eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs (mehr als ein Jahr nach dem Ende der Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer Chemoimmuntherapie <b>kann</b> die Primärtherapie wiederholt werden.
	Starker Konsens
<b>6.12.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Alternativ zur Chemoimmuntherapie <b>kann</b> eine Therapie mit neuen Substanzen (z. B. Ibrutinib) erwogen werden.
	Starker Konsens
<b>6.13.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Im Falle eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs mit Nachweis einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation <b>soll</b> eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Idelalisib-basierte Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) oder mit Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, O'Brien 2016, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [96, 162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

<b>6.14.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv oder einer refraktären Erkrankung ohne Deletion-17p oder TP53-Mutation <b>sollte</b> eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Therapie mit einer Idelalisib-basierten Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) angeboten werden.
	Starker Konsens

<b>6.15.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei einem frühen Erkrankungsrezidiv/refraktärer Erkrankung und Nachweis einer Deletion-17p oder TP53-Mutation <b>soll</b> eine Therapie mit Ibrutinib, eine Therapie mit Idelalisib und Rituximab oder Ofatumumab oder mit einer anderen neuen Substanz z. B. Venetoclax, dem Patienten angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
Nicht berichtet	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

<b>6.16.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei einem Progress im Rezidiv unter einem Kinaseinhibitor (Ibrutinib/Idelalisib) <b>sollte</b> bei fortbestehender Therapieindikation eine Therapie mit Venetoclax erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann auch die Therapieumstellung auf den jeweils anderen Kinaseinhibitor angeboten werden.
	Starker Konsens

<b>6.17.</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL, welche die Kriterien einer Hochrisiko-Erkrankung (Refraktarität/Frühprogress innerhalb von 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie und Nachweis einer Deletion-17p und/oder TP53-Mutation) erfüllt, <b>sollte</b> unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika wie Alter, Allgemeinzustand und Komorbiditäten, bei Ansprechen auf eine Therapie mit Kinaseinhibitoren (Ibrutinib/Idelalisib) oder mit einer anderen neuen Substanz wie



6.17.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
	Venetoclax, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden.  Weitere Indikationen für die Stammzelltransplantation sind Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren in der Rezidivsituation, Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren, und die Richter-Transformation. Siehe Kapitel 8 Stammzelltransplantation.
	Starker Konsens
6.18.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib oder Venetoclax <i>soll</i> erst beendet werden, falls limitierende Nebenwirkungen oder ein Progress auftreten.
	Starker Konsens

#### Therapie bei älteren/komorbiden Patienten

6.19.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Falle einer refraktären/rezidierten CLL-Erkrankung bei älteren/komorbiden Patienten <i>soll</i> unter Berücksichtigung der Krankheitscharakteristika (Deletion-17p/TP53-Mutation) der progressionsfreien Zeit sowie Art der Vortherapien eine Chemoimmuntherapie, eine Antikörper-Monotherapie, eine Therapie mit Idelalisib zusammen mit Rituximab bzw. Ofatumumab oder eine Therapie mit Ibrutinib angeboten werden.
	Starker Konsens

6.20.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zusätzlich zu den bereits benannten Therapieoptionen <i>kann</i> je nach Art und Schwere der Komorbidität auch eine Antikörper-Monotherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

6.21.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei der Wahl des Kinaseinhibitors <i>sollen</i> die Begleiterkrankungen und die Komedikation berücksichtigt werden.
	Starker Konsens



## Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

8.1.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Bei refraktären Krankheitsverläufen bei genetisch definierter Hochrisiko-Erkrankung einer CLL <b>sollte</b> eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

8.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Bei Patienten mit dokumentiertem Therapieversagen unter Ibrutinib oder Idelalisib (mit Rituximab oder Ofatumumab) in der Rezidivsituation <b>sollte</b> (erst nach einem erneuten Salvage-Versuch) eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.
	Starker Konsens

8.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit responsiver CLL <b>sollte</b> intensitäts-reduziert durchgeführt werden.
	Starker Konsens

8.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Die Konditionierung bei Patienten mit refraktärer CLL <b>kann</b> mit myeloablativer Konditionierung erfolgen.
	Starker Konsens

8.5.	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
EK	Keine Studie konnte bisher einen Vorteil für eine spezifische RIC-Strategie bei der CLL nachweisen. Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien (Busulfan, Treosulfan, Cyclophosphamid) bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung <b>sollten</b> bevorzugt werden.
	Starker Konsens

8.6.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Ein HLA-identischer Geschwisterspender <b>sollte</b> für eine allogene Stammzelltransplantation bei der CLL wann immer möglich bevorzugt werden.
	Starker Konsens

## Supportivtherapie und palliative Maßnahmen

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei ausgewählten CLL-Patienten mit vorausgegangenen bakteriellen lebensbedrohlichen Infektionen und einem IgG-Wert im Serum von kleiner 3 g/l <b>sollte</b> eine prophylaktische intravenöse Immunglobulin-Gabe erfolgen.
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Dosierung richtet sich nach Wirksamkeit und gemessenen IgG-Spiegeln und <b>sollte</b> nicht weniger als 250 mg/kg betragen, die Applikation sollte alle 3-4 Wochen erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low	Ranaani 2008: [382] Infektionen
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens
11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Substanzspezifische Hinweise zur obligaten medikamentösen Prophylaxe (z.B. Idelalisib, Alemtuzumab) <b>sollen</b> sorgfältig eingehalten werden
	Starker Konsens
11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Helferzellen (CD4-Messung) nach Therapie mit Substanzen mit hoher Lymphopenierate <b>kann</b> zur Einschätzung der Länge der prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

(...)

---

### García-Marco J. et al., 2017 [4].

#### GELLC

Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia

#### Zielsetzung/Fragestellung

Update of the previous version published in 2013, mainly focusing on novel treatment strategies that have been developed over last 5 years, namely B-cell receptor inhibitors (ibrutinib and idelalisib), anti-CD20 monoclonal antibodies (ofatumumab and obinutuzumab), and Bcl-2 inhibitors (venetoclax).

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium nicht ausreichend dargestellt (A group of experts from the Spanish Chronic Lymphocytic Leukemia Group-keine PatV);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-beschrieben aber nicht dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert-Update LL aus 2013.

### Recherche/Suchzeitraum:

- studies published in the MED-LINE and EMBASE databases and the abstracts reported at the annual meeting of the American Society of Hematology (2015)
- 2010 to 2016 (January).

### LoE/GoR

**Table 1**  
Levels of evidence and degrees of recommendation.

	Levels of evidence
Level 1a	Meta-analysis of well-designed, randomized, controlled clinical trials
Level 2b	At least one randomized controlled trial
Level 2a	At least one well-designed randomized controlled trial
Level 2b	At least one non-fully experimental, well-designed study, such as cohort studies
Level 3	Well-designed non-experimental descriptive studies such as comparative studies, correlation studies or case-control studies
Level 4	Documents or opinions of expert committees or clinical experiences from prestigious authorities or case series studies
	Degrees of recommendation
Category 1	Available evidence is high quality evidence and there is consensus among experts
Category 2A	Available evidence is moderate quality evidence and there is consensus among experts
Category 2B	Available evidence is moderate quality evidence and there is no unanimous consensus among experts
Category 3	Available evidence is of any degree and there is no consensus among experts

### Sonstige methodische Hinweise

- This document is an update of the guidelines published in 2013
- In those areas where no scientific evidence was reported, the group of experts provided consensus recommendations based on their clinical experiences.

## Empfehlungen

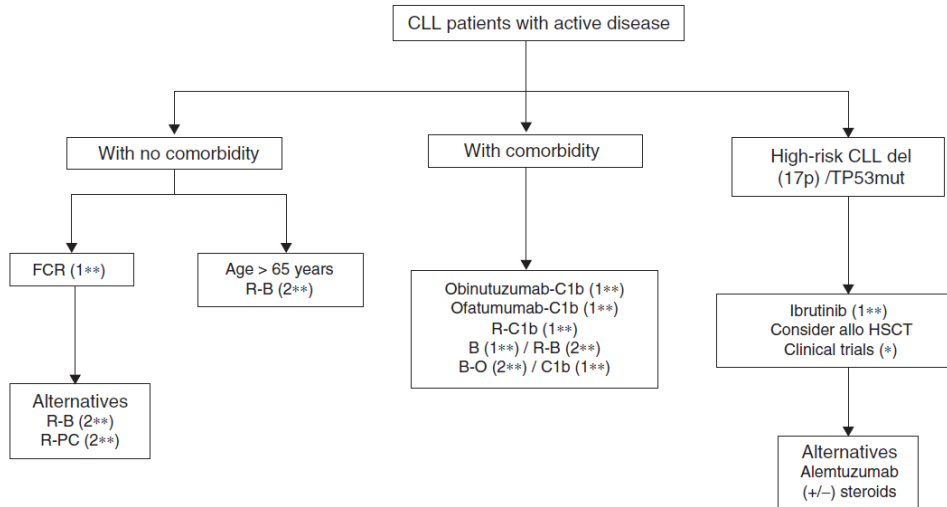


Fig. 1. Algorithm for first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia.

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; B: bendamustine; Clb: chlorambucil; CP: cyclophosphamide; F: fludarabine; CLL: chronic lymphocytic leukemia; O: ofatumumab; R: rituximab.

\*Expert group recommendation. \*\* Level of evidence (the level is shown in brackets).

### First-line therapy for CLL

#### *Treatment of the patient without comorbidity, that is, with adequate physiological functional capacity*

The therapeutic goal in these patients is to increase PFS and OS. Several randomized studies have shown that the fludarabine-cyclophosphamide-rituximab combination (FCR) is the most effective treatment regimen (**level of evidence 1b**).<sup>16,17</sup> However, there are other alternatives, such as rituximab-bendamustine (RB), rituximab-fludarabine, rituximab-pentostatin-cyclophosphamide and fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone-rituximab, which have been evaluated in different phase II studies and have shown good clinical results.<sup>18</sup> In a randomized German study, FCR was associated with a higher incidence of serious infections compared to RB. Therefore, despite the fewer full remissions obtained compared to FCR, it may be considered appropriate to administer RB in patients >65 years (level of evidence 1b).<sup>19</sup> It has also been observed that patients with mutated IGHV and absence of del(11q) or del(17p) reach very long-term remissions with FCR, so that their life expectancy is close to that of the general population.<sup>20-22</sup>

Before initiating treatment, the following parameters should be taken into account: creatinine clearance (the use of purine analogs in patients with a creatinine clearance below 50 ml/min is discouraged, especially fludarabine in patients with abnormal glomerular filtration rate) and the presence of autoimmune hemolytic anemia (use of Clb or fludarabine in patients with active hemolysis requiring concomitant treatment of the disease is discouraged).

#### *Treatment of patients with moderate or severe comorbidities*

These patients are not usually candidates for treatment with purine analogs. The currently recommended treatment options are combinations of RB, bendamustine-ofatumumab, bendamustine in monotherapy and Clb in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody such as obinutuzumab, ofatumumab or rituximab (**level of evidence 1 and 2**) (Fig. 1). In patients with severe comorbidities (fragile patient), the goal should be to control symptoms and provide the best possible quality of life. Symptomatic treatments include Clb, cyclophosphamide or corticosteroids. Recently, Clb combined with an anti-CD20 monoclonal antibody is recommended in fragile patients with no TP53 deletion/mutation.

**(level of evidence 1b).**<sup>23,24</sup> Very old patients or patients with very compromised functional status to whom the administration of monoclonal antibodies may be questionable may continue to benefit from Clbmonotherapy (**2B category recommendation**).<sup>18</sup> In any other case symptomatic supportive treatment is recommended.

*Patients at very high biological risk*

Patients at very high biological risk are those with del(17p) or TP53mut (**level of evidence 1a**). Ibrutinib is commonly accepted as first-line therapy in patients with del(17p) or TP53mut (**level of evidence 1b**).<sup>26,27</sup> Starting treatment with ibrutinib has been observed to be associated with peripheral lymphocytosis, which produces a peak at approximately day 30 and then progressively drops. This finding is not understood as a suboptimal response or lack of response to treatment, but as a side effect that does not affect PFS.<sup>27,28</sup> It has also been observed that the 2 most important adverse prognostic factors in patients with del(17p) treated with ibrutinib are the complex karyotype and the presence of bulky adenopathies.<sup>29-31</sup> On the other hand, Gilead Sciences SL, in agreement with the European Medicines Agency, recommends using first-line therapy with idelalisib in combination with rituximab in adult patients with CLL and del(17p)/TP53mut who are not suitable to receive any other treatment.<sup>32</sup> However, the use of idelalisib in combination with rituximab is recommended in CLL patients who have received at least one previous treatment line, regardless of TP53 status.<sup>28</sup> In this case, the following additional measures should be included: administration of anti-infective prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii*, clinical evaluation and periodic testing for the detection of cytomegalovirus (CMV) infections, and analysis of overall neutrophil count during the first 6 months of treatment with idelalisib and weekly in patients with a neutrophil count <1000 mm<sup>-3</sup>. In patients where BCR inhibitors are contraindicated, first-line therapy with steroid-associated alemtuzumab is recommended if accompanied by bulky nodal masses (level of evidence 2b, grade 2B recommendation).<sup>33,34</sup> With other therapeutic regimens, such as R-CHOP, FCR or cyclophosphamide-fludarabine-alemtuzumab-rituximab, some degree of response may be obtained, but in a lower percentage and of a transient nature.

*Treatment of refractory and relapsed patients*

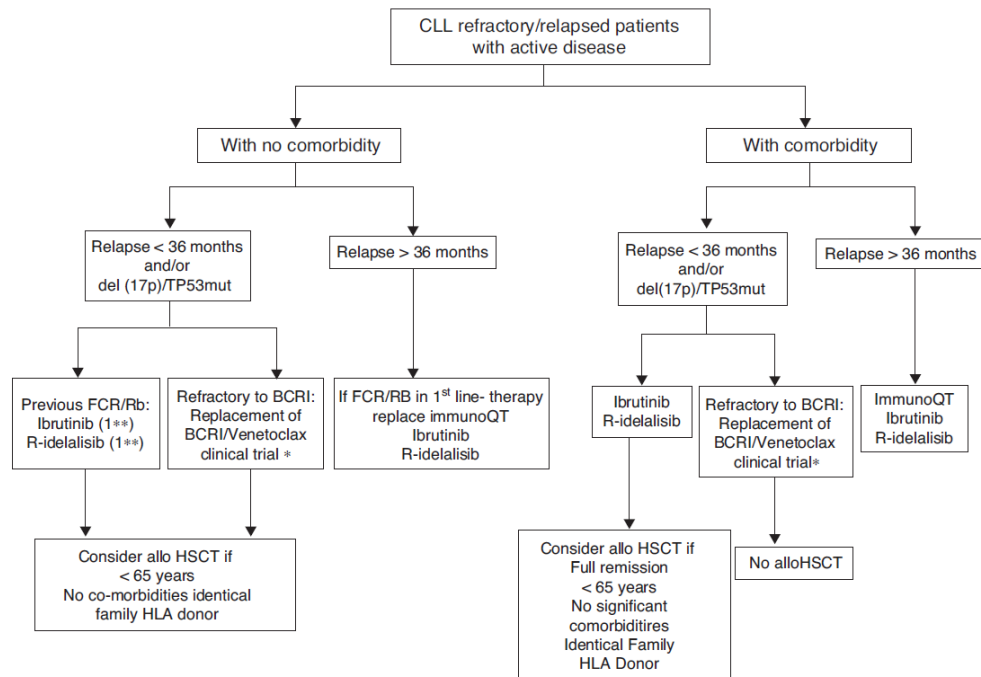


Fig. 2. Algorithm for the treatment of refractory and relapsed patients.

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; FCR: fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; HLA: human leukocyte antigens; BCRi: B-cell receptor inhibitors; ImmunoQT: immunochemotherapy; CLL: chronic lymphocytic leukemia; R: rituximab; RB: rituximab-bendamustine.

\*Expert group recommendation. \*\* Level of evidence (the level is shown in brackets).

In accordance with iwCLL criteria, refractoriness is defined as the lack of response to treatment or disease progression within 6 months following the last therapy received. In the choice of treatment of these patients, associated comorbidity and presence of del(17p) or TP53mut (**level of evidence 2**) should be taken into account:<sup>35</sup> Patients without comorbidity: the recommendation is to obtain the best possible clinical response and to consider the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), depending on the risk factors of the patient.<sup>25</sup> Treatment with ibrutinib or rituximab-idelalisib is recommended in refractory patients (purine analogs, bendamustine), regardless of the occurrence of del(17p)/TP53mut (**level of evidence 1b**).<sup>27,28</sup> Administering venetoclax or acalabrutinib should be evaluated in patients refractory to ibrutinib/rituximab-idelalisib (**level of evidence 2a**).<sup>36,37</sup> When BCR or Bcl-2 inhibitors are contraindicated, the most accepted treatment is alemtuzumab alone or in combination (with steroids, for example) (**level of evidence 2b**).<sup>31,37</sup> The therapeutic objective for patients with comorbidities is to control the symptomatology and maintain an optimal quality of life. The treatment of choice is ibrutinib or rituximab-idelalisib. Alemtuzumab, with or without corticosteroids, can be used in specific situations, although with caution given the risk of toxicity (infections).

In agreement with the iwCLL criteria, treatment after relapse should only be initiated in patients with significant progression criteria.<sup>5</sup> Many patients in clinically non-significant progression can be monitored without initiating treatment for a long time. In relapsed patients, it is important to consider the degree of response achieved and the time elapsed since the completion of the last treatment. The most recommended treatment options for patients without comorbidities are RB and FCR. RB treatment is recommended in patients without del(17p) or TP53mut and relapse beyond 36 months of first-line treatment with FCR. In those patients who did not receive first-line FCR, this treatment could be administered as a rescue regimen in the first relapse (**level of evidence 1b**) (Fig. 2).<sup>38</sup> In the case of early relapse (<12 months after immunochemotherapy) rescue therapy with BCR inhibitors (ibrutinib, rituximab-idelalisib) and consolidation with allo-HSCT is recommended. We should note that retreatment with fludarabine-based regimens causes bone marrow toxicity problems.



The most frequent recommendations for patients with comorbidities are rituximab-Clb and RB. Other options, such as ibrutinib rituximab-idelalisib, should be considered in patients with del(17p)/TP53mut. Recently, the European Society for Medical Oncology has recommended to repeat first-line therapy in those patients who have relapsed or progressed at least 24–36 months after immunochemotherapy, regardless of their comorbidity and without the presence of del(17p)/MutTP53 (**level of evidence 3**).<sup>39,40</sup> However, our consensus group has agreed that under this situation the recommendation should include replacing by a second-line therapy, such as ibrutinib, rituximab-idelalisib and Bcl-2 antagonists (**level of evidence 3**).<sup>27,28</sup> In addition, when patients fail to respond or the disease progresses with a BCR inhibitor, this inhibitor may be replaced by alternative BCR inhibitors (ibrutinib to rituximab-idelalisib or vice versa, acalabrutinib) or Bcl-2 antagonist (venetoclax), if appropriate, (**level of evidence 2a, grade 2B recommendation; consensus recommendation based on clinical experience following use of AbbVie, Janssen, and Gilead research drug access programs**).

#### *Hematopoietic stem cell transplantation*

The use of autologous transplantation (auto-HSCT) should be individualized. The ideal candidate is the patient with poor prognosis, without a donor of identical, family or nonrelated human leukocyte antigens (HLA), (**level of evidence 3**). By auto-HSCT, the PFS can be extended, although it has no effect on the OS.<sup>41</sup> The current indication for allo-HSCT includes patients at high-risk CLL (del[17p]/TP53mut) who have obtained clinical response after receiving first-line or relapsed BCR inhibitors (ibrutinib, idelalisib) (Fig. 2). Patients below 65 years old, with an identical HLA family donor and presence of del(17p)/TP53mut should be offered allo-HSCT in the first clinical response to new drugs and evaluating the pros and cons of the procedure (age, associated comorbidities, adverse allo-HSCT factors, such as availability of donor type). In turn, patients should consider allo-HSCT after rescue therapy with any other BCR inhibitor or venetoclax. Younger patients with refractoriness or early relapse to first-line immunochemotherapy (including purine analogs) should be treated with BCR inhibitors and should be offered allo-HSCT depending on the degree of clinical response, adverse factors of allo-HSCT and patient preferences (**level of evidence 3**).<sup>42</sup> On the contrary, patients with high-risk, advanced, co-morbidities, and non-HLA-identical family donors should be treated with new drugs (ibrutinib, idelalisib) until relapse. Then, allo-HSCT should be evaluated after response to rescue therapy with any alternative BCR inhibitor or venetoclax.

#### Referenzen aus Leitlinien

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2012. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015 [accessed 2016]. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/)
2. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al, March, [accessed 2016]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009> Oxford centre for evidence-based medicine – levels of evidence; 2009.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. NCCN categories of evidence and consensus; 2016 [accessed 2016]. Available from [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/categories\\_of\\_consensus.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp)
4. García Marco JA, Giraldo Castellano P, López Jiménez J, Ríos Herranz E, Sastre Moral JL, Terol Casterá MJ, et al. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc). 2013;141:175.e1–8.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111:5446–56.
6. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2011;365:2497–506.

7. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Genemutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123:3247–54.
8. Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, Cazorla M, Navarro A, Beà S, et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*. 2013;27:1100–6.
9. Landau DA, Carter SL, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence MS, et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 2013;152:714–26.
10. Eichhorst B, Goede V, Hallek M. Treatment of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:171–8.
11. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48:198–206.
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46:219–34.
13. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17:779–90.
14. Rawstron AC, Böttcher S, Letestu R, Villamor N, Fazi C, Kartsios H, et al. Improving efficiency and sensitivity: European Research Initiative in CLL (ERIC) update on the international harmonised approach for flow cytometric residual disease monitoring in CLL. *Leukemia*. 2013;27:142–9.
15. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:980–8.
16. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74.
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol*. 2011;29:1349–55.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1; 2016 [accessed 2016]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#nhl](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nhl)
19. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:928–42.
20. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, de Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126:1921–4.
21. 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;127:208–15.
22. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303–9.
23. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–10.
24. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multi-centre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873–83.
25. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841–9.
26. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32–42.
27. 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;371:213–23.
28. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Ido-lalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.
29. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123:1810–7.



30. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121:3612–21.
31. O'Brien S, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum K, Fox CP, et al. Analysis of prognostic factors predictive of complete response (CR) to ibrutinib in patients with CLL/SLL. In: American Society of Hematology. 57th Annual Meeting & Exposition. 2015 (Poster).
32. European Medicines Agency. Zydelig. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferralprac\\_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferralprac_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f) [accessed 2016].
33. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616–23.
34. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278–81.
35. Gonzalez D, Martinez P, Wade R, Hockley S, Oscier D, Matutes E, et al. Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2223–9.
36. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311–22.
37. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acal-abrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:323–32.
38. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1756–65.
39. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al., ESMO Guidelines Working Group. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:78–84.
40. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015;100:1451–9.
41. Dreger P, Döhner H, McClanahan F, Busch R, Ritgen M, Greinix H, et al. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. *Blood*. 2012;119:4851–9.
42. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2021) am 15.12.2021

#	Suchfrage
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
#2	(cli OR sll):ti,ab,kw
#3	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
#4	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
#5	(leu*mia*):ti,ab,kw
#6	#3 AND #4 AND #5
#7	("B-lymphocytic" AND leu*mia*):ti,ab,kw
#8	((("Low-grade" OR disrupt*) AND "b-cell" AND malignan*):ti,ab,kw
#9	(lymphoma* AND (Lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid OR small OR "small-cell")):ti,ab,kw
#10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#10 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to Dec 2021

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.12.2021

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cli[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab]

#	Suchfrage
	<p>AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))</p>
12	((#11) AND ("2016/12/01"[CDAT] : "3000"[CDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.12.2021

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cII[tiab] OR sII[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]

#	Suchfrage
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	((#12) AND ("2016/12/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.12.2021

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

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 07.2021. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2021. [Zugriff: 15.12.2021]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 7). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, et al.** Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8(5):737.
3. **Dauids MS, Waweru C, Le Nouveau P, Padhiar A, Singh G, Abhyankar S, et al.** Comparative efficacy of acalabrutinib in frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2020;42(10):1955-1974.e1915.
4. **García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al.** Update of the Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 2017;148(8):381.e381-381.e389.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 15.12.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-032OLI\\_S3\\_Chronisch-lymphatische-Leukaemie\\_2018-04\\_verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLI_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04_verlaengert.pdf).
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 12.01.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-032OLm\\_S3\\_Chronisch-lymphatische-Leukaemie\\_2018-04\\_verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-032OLm_S3_Chronisch-lymphatische-Leukaemie_2018-04_verlaengert.pdf).
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; Evidence Blocks; Version 01.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 15.12.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology;). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ctl\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ctl_blocks.pdf).
8. **Puła A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jaźdźewska E, Robak T.** Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018;59(5):1084-1094.

---

[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>

## **Anhang**

*Abbildung 1: Abbildungsbeschriftung*

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-420**

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaft*

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/mit rezidiviertem/refraktärem kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist klinisch und biologisch heterogen. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Standard der Erstlinientherapie hat sich in den letzten Jahren geändert. Das beeinflusst auch die nachfolgenden Therapien.

Die Auswahl der Zweitlinientherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität einschl. Medikation der Patient\*innen vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation oder ein komplexer Karyotyp. Daneben beeinflussen spezifische Resistenzmutationen gegenüber gezielten Therapien (in deren Zielstrukturen wie BTK, PLCg2, BCL2) die Therapiewahl. Zu den Therapieoptionen gehören

- BTK-Inhibitoren (mit oder ohne Anti-CD20 Antikörper)
- Venetoclax + Rituximab
- Wiederholung der Primärtherapie (wenn kein Progress unter laufender Therapie)
- Best Supportive Care (bei gebrechlichen Patient\*innen)

Eigene Leitlinien für das rezidivierende/refraktäre kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) gibt es nicht. Patient\*innen mit dieser Diagnose werden analog zu den Empfehlungen bei der CLL behandelt.



## Kontaktdaten

### Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/mit rezidivierendem/refraktärem kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL)

## Zu den Therapieoptionen gehören

- BTK-Inhibitoren
- Venetoclax + Rituximab
- Wiederholung der Primärtumor
- Best Supportive Care (bei gebrechlichen Patient\*innen)

Eigene Leitlinien für das rezidivierende/refraktäre kleinzellige lymphozytische Lymphom (SLL) gibt es nicht. Patient\*innen mit dieser Diagnose werden analog zu den Empfehlungen bei der CLL behandelt.

## Fragestellung

Die Fragestellung „rezidiviert/refraktär“ differenziert nicht zwischen erstem oder späterem Rezidiv. Wir fokussieren in unserer Stellungnahme auf primäre Refraktärität bzw. das Rezidiv nach Erstlinientherapie.

## Stand des Wissens

Für die Behandlung der CLL liegen in Deutschland zwei relevante Referenzleitlinien vor:

1. Onkopedia Leitlinie [1]
2. S3 Leitlinie [2]

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität der Patient\*innen vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Nach Therapie mit BTK oder BCL2 Inhibitoren können spezifische Resistenzmutationen (in *BTK*, *PLCG2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

## **Abbildung 1: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität [2]**

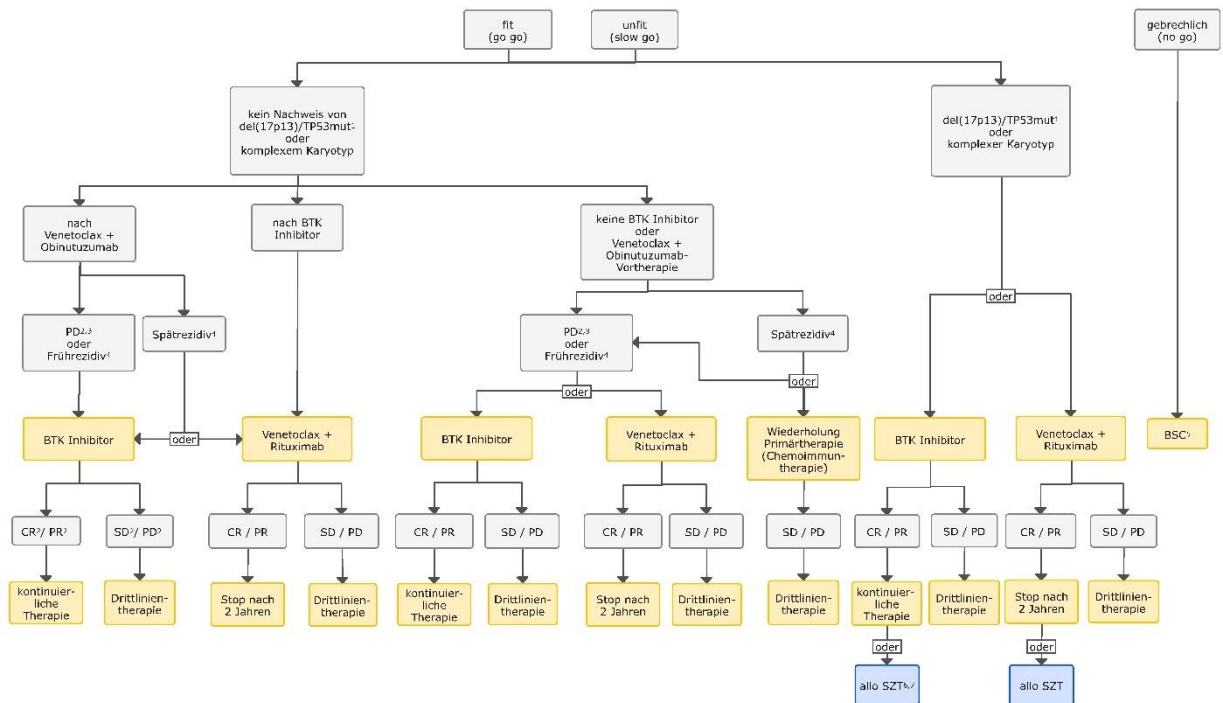
**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaft*

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

**Indikation gemäß Beratungsantrag**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/mit rezidivierendem/refraktärem kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)



→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; <sup>2</sup> Progress oder Frührezidiv (innerhalb von 12-18 Monaten) sind häufig durch Richter-Transformation bedingt, und sollten mittels PET-CT und Histologie untersucht werden; <sup>3</sup> CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; <sup>4</sup> empfohlen wird eine Orientierung an der mittleren Remissionsdauer; <sup>5</sup> BSC – Best Supportive Care; <sup>6</sup> Allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, <sup>7</sup> nur bei fitten Patient\*innen;

Standard bei Patient\*innen mit rezidivierender/refraktärer CLL nach Erstlinientherapie mit einem BTK-Inhibitor ist die Gabe von Venetoclax in Kombination mit Rituximab. Hintergrund sind die Ergebnisse der MURANO-Studie. Bei Patient\*innen ab dem ersten Rezidiv führte Venetoclax/Rituximab gegenüber Bendamustin/Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; Median

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/mit rezidivierendem/refraktärem kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL)</p>
<p>nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,50; Median nicht erreicht), zu einer Erhöhung der Rate hämatologischer Remissionen sowie von MRD-Negativität [3].</p> <p>Zur Wirksamkeit von Venetoclax bei Patient*innen mit rezidivierender oder refraktärer CLL und Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation nach Vorbehandlung mit einem BTKI-Inhibitor liegen Daten einer einarmigen Studie vor. Hier führte Venetoclax als Monotherapie zu einer Remissionsrate von 79% [4, 5].</p> <p>Standard nach Vorbehandlung mit Venetoclax + Anti-CD20-Antikörper in der Erstlinientherapie ist die Gabe eines BTK-Inhibitors oder die Wiederholung der Venetoclax-basierten Therapie (wenn nach initialer Venetoclax-basierter Therapie mindestens eine Remission von 1-2 Jahren erzielt wurde). Kohortenstudien zeigten, dass der Einsatz von BTK-Inhibitoren nach BCL2-Inhibitoren ebenfalls zu hohen Remissionsraten führte [6, 7]. Der BTK-Inhibitor Acalabrutinib führte in der ASCEND-Studie bei Patienten nach mindestens einer Vortherapie im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Idelalisib/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,31) [8]. In der ELEVATE-RR-Studie zum Vergleich von zwei BTK-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie war Acalabrutinib dem Ibrutinib für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nicht unterlegen, allerdings mit weniger kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert [9]. Für Patienten, deren Vortherapie mit Ibrutinib aufgrund von Unverträglichkeit oder planmäßig ohne Progress beendet wurde, kann eine Rezidivtherapie mit Acalabrutinib ebenfalls eine gute Option darstellen.</p> <p>Zur Vollständigkeit der Diskussion über therapeutische Alternativen nennen wir auch den PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib. Dieser führte in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei Patient*innen mit rezidivierender CLL und Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) [10], ebenso in der Kombination Idelalisib/Ofatumumab gegenüber einer Ofatumumab-Monotherapie [11]. Da Ofatumumab Anfang 2019 vom deutschen Markt genommen wurde, ist diese Option nicht in den Therapiealgorithmus von Abbildung 1 aufgenommen. In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierender indolenter Non-Hodgkin-Lymphome wurde eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Kombinationsarmen beobachtet. Es wird deshalb jetzt bei allen Patient*innen eine Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis jirovecii</i> sowie eine regelmäßige Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer CMV-Virämie, empfohlen.</p> <p>Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Option bei Hochrisiko-Patient*innen ab der Drittlinientherapie [12].</p>

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag  Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/mit rezidiviertem/refraktärem kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)
Bei Patient*innen mit Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP durchgeführt werden. Bei biologisch jungen Patient*innen wird eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn NHL und CLL klonal verwandt sind (kein unabhängiges Zweitlymphom). Bei fehlender Eignung für eine allogene Transplantation kann stattdessen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden [13]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation kann außerdem eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren erwogen werden [14]. Bei Patient*innen mit Transformation in ein Hodgkin Lymphom kann eine Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin Lymphom durchgeführt werden.
<b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/mit rezidiviertem/refraktärem kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>
Ja, diese sind in dem oben dargestellten Algorithmus und in einer Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen abgebildet.
<b>Referenzen</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <a href="http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie">http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie</a></li><li>2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <a href="https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html">https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html</a></li><li>3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 378:1107-1120, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976</li><li>4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 17:768-778, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5</li><li>5. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17 deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. J Clin Oncol</li></ol>

<b>Kontaktdaten</b>  <i>Fachgesellschaft</i> Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag  Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)/mit rezidiviertem/refraktärem kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)
36:1973-1980, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6840">10.1200/JCO.2017.76.6840</a>  6. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM et al.: BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood 135:2266-2070, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/blood.2020004782">10.1182/blood.2020004782</a>  7. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R et al.: Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. Clin Cancer Res 26:3589-3596, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3815">10.1158/1078-0432.CCR-19-3815</a>  8. 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. J Clin Oncol 38:2849-2961, 2020. DOI: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.19.03355">10.1200/JCO.19.03355</a>  9. Byrd J, Ghia P, Kater AP et al.: Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 39:3441-3452, 2021. DOI: <a href="https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210">10.1200/JCO.21.01210</a>  10. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: <a href="https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315226">10.1056/NEJMoa1315226</a>  11. Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab of previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Haematol 4:e114-e126, 2017. DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30019-4">10.1016/S2352-3026(17)30019-4</a> .  12. Kater AP et al.: MURANO trial, personal communication, 2020  13. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al. for the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 132:892-902, 2018. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-826008">10.1182/blood-2018-01-826008</a>  14. Ding W, LaPlant BR, Parikh SA et al.: Pembrolizumab in patients with CLL and Richter Transformation or with relapsed CLL. Blood 129:3419-3427, 2017. DOI: <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-765685">10.1182/blood-2017-02-765685</a>