

Evidenztabellen der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

Version 2.0 – Dezember 2024

AWMF-Registernummer: 018-032OL

Evidenztabellen

Inhalt

1	Informationen zu dieser Leitlinie.....	5
1.1	Herausgeber	5
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en)	5
1.3	Finanzierung der Leitlinie	5
1.4	Kontakt.....	5
1.5	Zitierweise	5
1.6	Abkürzungsverzeichnis	6
2	Evidenztabellen	11
2.1	Zytogenetische und Molekulargenetische Diagnostik – Systematische Übersichtsarbeit.....	11
2.2	Bewertung der Evidenz: Zytogenetische und Molekulargenetische Diagnostik	13
2.3	Prognosescores– Metaanalyse ¹	15
2.4	Untersuchungsverfahren vor Einleitung einer neuen Therapielinie – Systematische Übersichtsarbeit	19
2.5	Bewertung der Evidenz: Untersuchungsverfahren vor Einleitung einer neuen Therapielinie....	22
2.6	Erstlinienbehandlung mit BCL2– oder BTK–Inhibitor–basierter Therapie	25
2.7	Bewertung der Evidenz: Erstlinienbehandlung mit BCL2– oder BTK–Inhibitor–basierter Therapie	31
2.8	Wahl des Behandlungsschemas.....	32
2.9	Bewertung der Evidenz: Wahl des Behandlungsschemas	42
2.10	Acalabrutinib, Zanubrutinib bei älteren und vorerkrankten Patient*innen	46
2.11	Bewertung der Evidenz: Acalabrutinib, Zanubrutinib bei älteren und vorerkrankten Patient*innen	49
2.12	BTK–Inhibitoren bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion	51
2.13	Bewertung der Evidenz: BTK–Inhibitoren bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion	54
2.14	Chemoimmuntherapie	55

2.15	Bewertung der Evidenz: Chemoimmuntherapie	58
2.16	Rezidivtherapie: zielgerichtete Substanzen vs. Chemoimmuntherapie	59
2.17	Bewertung der Evidenz: Rezidivtherapie: zielgerichtete Substanzen vs. Chemoimmuntherapie	62
2.18	Zeitlich begrenzte Rezidivtherapie mit Venetoclax + Rituximab	64
2.19	Bewertung der Evidenz: zeitlich begrenzte Rezidivtherapie mit Venetoclax + Rituximab	66
2.20	Wahl des BTK-Inhibitoren bei Rezidiv: Acalabrutinib und Zanubrutinib vs. Ibrutinib	67
2.21	Bewertung der Evidenz: Wahl des BTK-Inhibitors bei Rezidiv: Acalabrutinib und Zanubrutinib vs. Ibrutinib	70
2.22	Allogene Stammzelltransplantation bei Richter-Transformation – Systematische Übersichtsarbeit	72
2.23	Bewertung der Evidenz: Allogene Stammzelltransplantation bei Richter-Transformation	74
2.24	Konditionierung, zelluläre Therapien– Systematische Übersichtsarbeit	75
2.25	Bewertung der Evidenz: Konditionierung, zelluläre Therapien	79
2.26	PET/CT bei Richter-Transformation	80
2.27	Bewertung der Evidenz: CT bei Richter-Transformation	83
2.28	Anthrazyklin-haltige Regime (z.B. R-HCOP) ¹	84
2.29	Konsolidierende Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation bei Richter- Transformation – Systematische Übersichtsarbeit	90
2.30	Bewertung der Evidenz: Allogene Stammzelltransplantation bei Richter-Transformation	91
2.31	Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ¹	92
2.32	Therapie bei Patient*innen mit Steroid-refraktärer symptomatischer wAIHA/ITP ¹	93
2.33	Immunglobulin-Substitution– Systematische Übersichtsarbeit	95
2.34	Bewertung der Evidenz nach GRADE (Immunglobulin- Substitution)	97
2.35	Covid-19 Impfung– Systematische Übersichtsarbeit	98
2.36	Bewertung der Evidenz: Covid-19 Impfung	101
2.37	Influenza Impfung	103
2.38	Bewertung der Evidenz: Influenza Impfung	105
2.39	Pneumokokken Impfung	105

2.40	Bewertung der Evidenz: Pneumokokken Impfung	108
2.41	Varizella-Zoster Impfung.....	110
2.42	Bewertung der Evidenz: Varizella-Zoster Impfung	116
2.43	Hepatitis B Impfung.....	117
2.44	Bewertung der Evidenz: Hepatitis B Impfung	119
2.45	Körperliche Aktivität- Systematische Übersichtsarbeit	119
2.46	Bewertung der Evidenz: Körperliche Aktivität	126
3	Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG	128
3.1	Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie; ELEVATE-TN trial).....	128
3.2	Nutzenbewertung A20-105: Acalabrutinib (nach mind. 1 Vorbehandlung, Krankheitsrezidiv, ASCEND trial)	145
3.3	Nutzenbewertung A20-103- Acalabrutinib (Monotherapie, Erstlinie, ELEVATE-TN trial).....	174
3.4	Nutzenbewertung A22-130: Zanubrutinib (Monotherapie, Erstlinie; SEQUOIA trial).....	191
3.5	Nutzenbewertung A22-132: Zanubrutinib (rezidiert und/oder refraktär; Krankheitsrezidiv; ALPINE trial)	212
4	Literaturverzeichnis	232

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patient*innen mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), Langversion 2.0, 2024, AWMF-Registernummer: 018-032OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AE	Adverse Event
AESI	Adverse Event of Special Interest
AG	Arbeitsgruppe
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
alloHCT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASH	American Society of Hematology
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
autoSCT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e.V.
CDI	Clinically documented infections
CENTRAL	Central Register of Controlled Trials
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CLL-IPI	CLL International Prognostic Index
CR	Clinical Reasoning

Abkürzung	Erläuterung
CRR	Complete Response Rate
CT	Computertomographie
DAGKBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V.
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Stiftung Deutsche Krebshilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusionen
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
e.V.	Eingetragener Verein
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free Survival
EK	Expertenkonsens
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

Abkürzung	Erläuterung
EQ5D	European-Quality-of-Life-Questionnaire-5-Dimensions
FACIT	Fibrillenassoziierte Kollagene
FACT	focusses appendix computed Tomography
FFS	Failure-free Survival
GA	Geriatrisches Assessment
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GMDS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
GMFR	Serokonversionsfaktor
GVHD	Graft versus host disease
GvHD	Graft-versus-host Erkrankung
GVL	Graft-versus-Leukemia
HL	Hodgkin-Lymphom
HR	Hazard Ratio
HrQoL	Health-related Quality of Life
KCO	Kompetenz Centrum Onkologie
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege, AG in der DKG
LA	Leitlinienadaption
MA	Metaanalyse
MAC	Myeloablative conditioning
MD	Mittelwertdifferenz
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen

Abkürzung	Erläuterung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimal residual disease
MRD	Minimal Residual Disease
N	Anzahl Population
n.b.	Nicht bewertbar
NA	Not applicable
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NR	Not reported
OL-Methodik	Onkologische Leitlinien-Methodik
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PFS	Progression-free Survival
PIOH	Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie
PRCA	Pure red cell anemia
PSO	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft
Pts.	Participants
QoL	Quality of Life
RCT	Radiotherapie/ Radiochemotherapie
RCT	Randomized COntrolled Trial
RIC	Reduced Intensity Conditioning
RS	Richter-Syndrom

Abkürzung	Erläuterung
SAE	Serious Adverse Event
SD	Standard Deviation
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SR	Systematischer Review
TRM	treatment-related mortality
TTE	transthorakale Echokardiographie
TTNT	Time to next Treatment
uMRD	Undetectable Minimal Residual Disease
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

2 Evidenztabellen

2.1 Zytogenetische und Molekulargenetische Diagnostik – Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.6:

Die Zytogenetische Diagnostik (FISH zur Bestimmung der del(17p)) und Molekulargenetische Diagnostik (IGHV-Status, TP53-Mutationsstatus) **kann** bei Erstdiagnose erfolgen.

Literaturreferenzen: [1]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Parikh 2016 SR/MA	Studies on the prognostic value of IGHV mutation status and/ or FISH testing in CLL - Searched from January 1999 to April 2015 - Ovid, MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid CENTRAL,	Prognostic factors: - Molecular genetic diagnostics: IGHV status - Cytogenetic diagnostics: FISH for detection of del17p status	OS PFS	31 observational studies on prognostic value with 20.160 CLL patients included Descriptive statistics: Age (median): 64 Sex (male/female): more males generally included	Methodological quality of studies: <i>not reported</i> Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): low (no assessment of	Damle 1999 Hamblin 1999 Döhner 2000 Rassenti 2004 Gattei 2008 Morabito 2009 Cahill 2012

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	Web of Science, Scopus Inclusion Criteria: - full-length publications reporting on the prognostic value (eg, PFS and/or OS) of IGHV and/or FISH - patients with newly diagnosed CLL - at least 200 patients Exclusion Criteria: - abstracts, reviews, clinical trials - less than 200 patients			Stage: all (Rai/Binet) Results: IGHV mutation status: OS (13 studies, n = 12.958): HR: 2.43 (95% CI: 1.97 - 2.99; p < .0001)- in favour of mutated (vs. unmutated) IGHV status PFS (15 studies, n = 10.522): HR: 3.22 (95% CI: 2.80 - 3.72; p < .0001)- in favour of mutated (vs. unmutated) IGHV status FISH del17p: OS (11 studies, n = 7.045): HR: 2.98 (95% CI: 2.13 - 4.19; p < .0001)- in favour of "without del17p"	RoB, no assessment of publication bias, no protocol available)	González-Gascón 2014 Oliveira 2015 Kröber 2002 Oscier 2002 Pflug 2014 Silvina 2011 Wierda 2011 Lionetti 2014 Baliakas 2009 Delgado 2009 Haferlach 2010 Shanafelt 2010 Kaderi 2011 Ouillet 2011 Pepper 2012 Bulian 2012 Lech-Maranda 2013

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	- focus on treated patients - did not report onPFS or OS			detected by FISH (vs. "with del17p" detected by FISH) PFS (7 studies, n = 5.505): HR: 2.09 (95% CI: 1.59 - 2.75; p < .0001)- in favour of "without del17p" detected by FISH (vs. "with del17p" detected by FISH)		Mansouri 2013 Perbellini 2014 Rossi 2013 Baumann 2014 Gentile 2014 Houldsworth 2014 Jeromin 2014

¹Qualität der Primärstudien wurde intern überprüft.

2.2 Bewertung der Evidenz: Zytogenetische und Molekulargenetische Diagnostik

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.6:

Die Zytogenetische Diagnostik (FISH zur Bestimmung der del(17p)) und Molekulargenetische Diagnostik (IGHV-Status, *TP53*-Mutationsstatus) **kann** bei Erstdiagnose erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[1\]](#)

molekulargenetische Diagnostik: IGHV Mutationsstatus

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	/	-1 (Heterogeneity, $I^2 = 50\%$, was not explained by differing inclusion criteria)	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR/MA	Progression-free Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High

zytogenetische Diagnostik: FISH zur Bestimmung der del17p

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	/	-1 (Heterogeneity, $I^2 = 56\%$, was not explained by differing	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
				inclusion criteria)				
High	1 SR/MA	Progression-free Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High

2.3 Prognosescores- Metaanalyse¹

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.7:

Eine individuelle Prognoseabschätzung **kann** anhand von Prognosescores durchgeführt werden, sofern der*die Patient*in eine bessere Abschätzung der Zeit bis zur ersten Therapielinie wünscht.

Literaturreferenzen: [\[2\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
International CLL-IPI	prospective, clinical phase 2 and 3 trials:	CLL-IPI Prognostic	OS	dataset from 8 phase-3 studies with 3472 eligible	Methodological quality of studies:	Leprêtre 2012 Bergmann (submitted)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
working group 2016 MA of individual patient data	- Searched between 01.01.2009 and 31.12.2010 - Medline, Embase, Central databases Inclusion Criteria: - prospective, clinical phase 2 and 3 trials of CLL - published between 01.01.1950 and 31.12.2010 - included at least one of the following new prognostic factors: del(17p), del(13q), del(6q), del(11q), trisomy 12, TP53 and IGHV mutational status, and ZAP-70 and CD38 expression Exclusion Criteria:	index validation: A: training dataset (n=1214) B: internal-validation dataset (n=585) C: external-validation datasets C1: Mayo cohort (n=838) C2: SCAN cohort (n=416)		patients included in the full analysis dataset Descriptive statistics: Age (range): 61 (27 - 86) Sex (male/female): 2427 (70%) / 1045 (30%) Binet Stage: A:992 (32%), B:1260 (41%),C:849 (27%) Rai Stage: 0:386 (14%), I/II:1428 (50%), III/IV: 1025 (36%) Prognostic factors identified in the training dataset: TP53 status (no abnormalities vs del[17p]or TP53 mutation or both), IGHV mutational status (mutated vs unmutated); serum	<i>not reported</i> Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): <i>not applicable</i>	Eichhorst 2006 Eichhorst 2009 Hallek 2010 Robak 2010 Catovsky 2007 Flinn 2007

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	no language restrictions			β2-microglobulin concentration (≤ 3.5 mg/L vs > 3.5 mg/L); clinical stage (Binet A or Rai 0 vs Binet B-C or Rai I-IV); and age (≤ 65 years vs > 65 years). Results: 5-year-OS (8 studies, n = 3053): Low (CLL-IPI risk score 0-1): A (n=341): 93.2% (95%-CI: 90.5 - 96.0)B (n=186): 90.7% (95%-CI: 86.4 - 95.1) C1 (n=390): 96.6% (95%-CI: 94.5 - 98.8) C2 (n=242): 92.1% (95%-CI: 88.8 - 95.5)		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				Intermediate (CLL-IPI risk score 2-3): A (n=474):79.3% (95%-CI: 75.5 – 83.2) B (n=200):79.8% (95%-CI: 73.9 – 85.8) C1 (n=272):92.0% (95%-CI: 88.3 – 95.7) C2 (n=104):75.0% (95%-CI: 66.7 – 83.3) High (CLL-IPI risk score 4-6): A (n=337):63.3% (95%-CI: 57.9 – 68.8)B (n=147):52.8% (95%-CI: 44.5 – 61.1) C1 (n=149):68.5% (95%-CI: 60.0 – 77.2) C2 (n=56):64.3% (95%-CI: 84.7 – 76.8) Very High (CLL-IPI risk score 7-10):		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				A (n=62):23.3% (95%-CI: 12.5 – 34.1) B (n=52):18.6% (95%-CI: 7.5 – 29.7) C1 (27):21.2% (NE) C2 (n=14):28.6% (95%-CI: 5.0 – 52.2)		

¹Im Rahmen der Aktualisierung hat sich die Formulierung einiger evidenzbasierten Empfehlungen geändert (inkl. 3.7). Die hier verlinkte Evidenz, die in der vorherigen Version gemäß dem Oxford-Schema dargestellt wurde, wurde bei der Aktualisierung nicht erneut überprüft. Weitere Details zum Oxford Schema sind in dem Leitlinienreport zu finden.

2.4 Untersuchungsverfahren vor Einleitung einer neuen Therapielinie – Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.12:

Folgende Untersuchungsverfahren **sollen** vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen:

- Bestimmung des *TP53*-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und *TP53*-Mutationsanalyse)
- Erhebung des IGHV-Mutationsstatus (sofern noch nicht bekannt)

Literaturreferenzen: [\[1\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Parikh 2016 SR/MA	Studies on the prognostic value of IGHV mutation status and/ or FISH testing in CLL - Searched s from January 1999 to April 2015 - Ovid, MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid CENTRAL, Web of Science, Scopus Inclusion Criteria: - full-length publications reporting on the prognostic value (eg, PFS and/or OS) of IGHV and/or FISH	Prognostic factors: - Molecular genetic diagnostics: IGHV status - Cytogenetic diagnostics: FISH for detection of del17p status	OS PFS	31 observational studies on prognostic value with 20.160 CLL patients included Descriptive statistics: Age (median): 64 Sex (male/female): more males generally included Stage: all (Rai/Binet) Results: IGHV mutation status: OS (13 studies, n = 12.958): HR: 2.43 (ja, sch95% CI: 1.97 - 2.99; p < .0001)- in favour of mutated (vs. unmutated) IGHV status	Methodological quality of studies: <i>not reportedⁱ</i> Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): low (no assessment of RoB, no assessment of publication bias, no protocol available)	Damle 1999 Hamblin 1999 Döhner 2000 Rassenti 2004 Gattei 2008 Morabito 2009 Cahill 2012 González-Gascón 2014 Oliveira 2015 Kröber 2002 Oscier 2002 Pflug 2014 Silvina 2011 Wierda 2011 Lionetti 2014 Baliakas 2009 Delgado 2009

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	- patients with newly diagnosed CLL - at least 200 patients Exclusion Criteria: - abstracts, reviews, clinical trials - less than 200 patients - focus on treated patients - did not report on PFS or OS			PFS (15 studies, n = 10.522): HR: 3.22 (95% CI: 2.80 - 3.72; p < .0001)- in favour of mutated (vs. unmutated) IGHV status FISH del17p: OS (11 studies, n = 7.045): HR: 2.98 (95% CI: 2.13 - 4.19; p < .0001)- in favour of "without del17p" detected by FISH (vs. "with del17p" detected by FISH) PFS (7 studies, n = 5.505): HR: 2.09 (95% CI: 1.59 - 2.75; p < .0001)- in favour of "without del17p" detected by FISH (vs. "with del17p" detected by FISH)		Haferlach 2010 Shanafelt 2010 Kaderi 2011 Ouillet 2011 Pepper 2012 Bulian 2012 Lech-Maranda 2013 Mansouri 2013 Perbellini 2014 Rossi 2013 Baumann 2014 Gentile 2014 Houldsworth 2014 Jeromin 2014

¹Qualität der Primärstudien wurde intern überprüft.

2.5 Bewertung der Evidenz: Untersuchungsverfahren vor Einleitung einer neuen Therapielinie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 3.12:

Folgende Untersuchungsverfahren **sollen** vor Einleitung einer neuen Therapielinie zur Anwendung kommen:

- Bestimmung des *TP53*-Deletions- und Mutationsstatus (FISH hinsichtlich del(17)(p13) und *TP53*-Mutationsanalyse)
- Erhebung des IGHV-Mutationsstatus (sofern noch nicht bekannt)

Literaturreferenzen: [\[1\]](#)

IGHV Mutationsstatus:

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	/	-1 (Heterogeneity, $I^2 = 50\%$, was not explained by differing inclusion criteria)	-1 (indirect setting: SR includes studies involving only patients at initial diagnosis; studies involving patients	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
					starting treatment were excluded)			
High	1 SR/MA	Progression-free Survival	/	/	-1 (indirect setting: SR includes studies involving only patients at initial diagnosis; studies involving patients starting treatment were excluded)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

FISH zur Bestimmung der del17p:

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	/	-1 (Heterogeneity, $I^2 = 50\%$, was not explained by differing inclusion criteria)	-1 (indirect setting: SR includes studies involving only patients at initial diagnosis; studies involving patients starting treatment were excluded)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 SR/MA	Progression-free Survival	/	/	-1 (indirect setting: SR includes studies involving only patients at initial diagnosis; studies	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
					involving patients starting treatment were excluded)			

2.6 Erstlinienbehandlung mit BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierter Therapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.3:

Patient*innen mit CLL **sollen** in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.

Literaturreferenzen: [\[3\]](#), [\[4\]](#), [\[5\]](#), [\[8\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkung/ Evidenzklasse
Al-Sawaf 2023 (CLL14) RCT	N = 432 Previously untreated pts. in need of therapy and with coexisting medical conditions	A: Venetoclax + Obinutuzumab (n = 216)	OS PFS	OS: A: 81.9% (40 deaths)	Study Duration: August 7, 2015 – August 4, 2016

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkung/ Evidenzklasse
	Median age (range): 72 years (41 - 89) Stage: Binet stages A, B and C Inclusion criteria: ≥18 years - untreated chronic lymphocytic leukaemia - CIRS > 6 - creatinine clearance of 30-69 mL/min - both CIRS and Creatinine-Clearance Exclusion criteria: NR	B: Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 216)	Safety (AEs, SAEs) TTNT undetectable MRD	B: 77.0% (41 deaths) HR: 0.72 (95% CI: 0.48 - 1.09) PFS: A: 62.6% (95% CI: 55.7 - 69.6) B: 27.0% (95% CI: 20.6 - 33.4) 95% CI: 0.26 - 0.46 p < 0.0001 Safety: SAEs: A: 59.9% (127 of 216) B: 47.7% (102 of 216) AEs (Grade 3-4): A: 83% (176 of 212)	Median follow-up/data cutoff: 65.4 months months / 08.11.2021 ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: Open Access Funding enabled and organized by Project DEAL Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkung/ Evidenzklasse
				B: 76.2% (163 of 214) 5-year-TTNT: A: 72.1% B: 42.8% HR 0.42 (95% CI: 0.31 - 0.57) MRD: A: uMRD level < 10⁻⁶: 39.8% 10⁻⁶ ≤ uMRD level < 10⁻⁵: 66.2% uMRD level < 10⁻⁴: 8.3% B: uMRD level < 10⁻⁶: 6.5% 10⁻⁶ ≤ uMRD level < 10⁻⁵: 19.0%	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkung/ Evidenzklasse
				uMRD level < 10 ⁻⁴ : 32.9% Median MRD doubling time: A: 80 days B: 69 days p = 0.0039	
Barr 2022 (RESONATE) RCT	N = 269 pts with previously untreated CLL Median age (range): A: 73 (65-89), B: 72 (65-90) Stage: Rai stage 0/I/II/III (NR); III/IV (45.4%) Most important Inclusion criteria: ≥ 65 years - or more of the following comorbidities: creatinine clearance < 70 mL/min using the Cockcroft-Gault equation; platelet count < 100,000/μL or hemoglobin < 10 g/dL clinically apparent autoimmune	A: Ibrutinib (n = 136) B: Chlorambucil (n = 133)	OS PFS Safety ORR CR	Median OS: A: not reached B: 89 months HR: 0.453 (95% CI: 0.276 – 0.743) OS at 7 years: A: 78% (95% CI: 0.276 – 0.743) HR vs B1:0.453 B: NR Median PFS (8 years follow-up):	Study Duration: NR Median follow-up/data cutoff: 5 years (7.4 years only for the ibrutinib-arm) ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: The authors disclose all conflicts of interest. Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkung/ Evidenzklasse
	cytopenia; ECOG performance score = 1 or 2 • Diagnosis of CLL/SLL that meets IWCLL diagnostic criteria • Active disease meeting at least 1 of the IWCLL criteria for requiring treatment • Measurable nodal disease by computed tomography • ECOG performance status of 0-2 • Life expectancy > 4 months from randomization • platelet count $\geq 50,000/\mu\text{L}$ Most important Exclusion criteria: • Known involvement of the central nervous system by lymphoma or leukemia • History or current evidence of Richter's transformation or prolymphocytic leukemia • Documentation of deletion of the short arm of chromosome 17: del(17p13.1) in more than 20% of cells examined on any pretreatment fluorescence in			A: not reached (95% CI: 82.1 months - not estimable) B: 15 months (95% CI: 10.2 - 19.4) HR: 0.154 (95% CI: 0.108 - 0.220) 7-years-PFS: A: 59% B: 9% Safety: Most frequent AEs of any grade: A: • diarrhea (50%) • cough (37%) • fatigue (37%) B: NR ORR: A: 92%	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkung/ Evidenzklasse
	situ hybridization (FISH) or cytogenetic evaluation - Uncontrolled autoimmune hemolytic anemia or idiopathic thrombocytopenic purpura - Any previous treatment intended specifically to treat CLL/SLL			B: 37% Median ORR: A: not reached (95% CI: 83.8 months- Not estimable) B: 29.7 months (95% CI: 5.2 - 40.4) Median CR: A: not reached (95% CI: Not estimable) B: 48.8 months (95% CI: 3.3 – Not estimable)	

Zusätzlich wurden folgende Nutzenbewertungen berücksichtigt (siehe [Kapitel 3 Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG](#)):

- Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie; ELEVATE-TN) [\[3\]](#), [\[34\]](#)
- Nutzenbewertung A20-105: Acalabrutinib (Monotherapie, Erstlinie, ELEVATE-TN) [\[3\]](#), [\[35\]](#)
- Nutzenbewertung A22-130: Zanubrutinib (Monotherapie, Erstlinie; SEQUOIA) [\[4\]](#), [\[36\]](#)

2.7 Bewertung der Evidenz: Erstlinienbehandlung mit BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierter Therapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.3:

Patient*innen mit CLL **sollen** in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.

Literaturreferenzen: [\[3\]](#), [\[4\]](#), [\[5\]](#), [\[8\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	4 RCTs	Overall Survival	/	/	/	-2 (high imprecision, large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	4 RCTs	Progression-free Survival	-1 (no blinding or independent investigators in all studies)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs	Quality of Life	-1 (no blinding)	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	4 RCTs	Safety	-1 (outcome assessors were not blinded for all safety outcomes)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.8 Wahl des Behandlungsschemas

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.4:

Patient*innen mit CLL **sollten** unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[3\]](#), [\[4\]](#), [\[5\]](#), [\[6\]](#), [\[7\]](#)

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Eichhorst 2023 (CLL13) RCT	N = 926 Adult pts with previously untreated, advanced CLL Median age: 61 years (A), 62 years (B1), 62 years (B2), 60 years (B3) Stage: Binet stage A, B and C Inclusion criteria: - documented CLL requiring treatment according to iwCLL criteria - Age $\geq$ 18 years - Life expectancy $\geq$ 6 months - Ability and willingness to provide written informed consent and to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements	A: 12 cycles of: A1: venetoclax-rituximab (n = 237) A2: venetoclax-obinutuzumab (n = 229) A3: venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib (n = 231) B: 6 cycles of Chemoimmunotherapy (n = 229) B1: FCR/fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (n = NR) B2: BR/ bendamustine-rituximab	OS PFS EFS Safety MRD	3-year-OS: A1: 96.5% A2: 96.3% A3: 95.3% B: 95.0% PFS: A1 vs. B: 0.79 (97.5% CI: 0.53 - 1.18) p = 0.18 A2 vs. B: 0.42 (97.5% CI: 0.26 - 0.68) p < 0.001 A3 vs. B: 0.32 (97.5% CI: 0.19 - 0.54) p < 0.001 3-year-PFS:	Study duration: 13.12.2016 – 13.10.2019 Median Follow-up/data cutoff: 38.8 months ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: Supported by grants from AbbVie, Janssen, and Roche. Venetoclax, ibrutinib, obinutuzumab, and rituximab (only in combination with venetoclax and in combination with chemotherapy only in Switzerland) were provided by AbbVie, Janssen, and Roche. Disclosure forms provided by the authors are available with the full

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	- Adequate bone marrow function indicated by a platelet count >30 Exclusion criteria: - Any prior CLL-specific therapies - Richter transformation - Decompensated hemolysis - Detected del(17p) or TP53 mutation - History of PML - Comorbidity or organ system impairment rated with a single CIRS score of 4, a total CIRS score of more than 6 or any other life-threatening illness, medical condition or organ system dysfunction that, in the investigator's	(n = NR)		A1: 76.4% (181 of 237) A2: 82.9% (190 of 229) A3: 86.6% (200 of 231) B: 65.5% (150 of 229) EFS: NR Safety: SAEs: A1: 40.1% (95 of 237) A2: 44.7% (102 of 228) A3: 50.2% (116 of 231) B: 47.7% (103 of 216) Fatal AEs with death:	text of this article at NEJM.org Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	opinion, could comprise the patients safety or interfere with the absorption or metabolism of the study drugs			A1: 3.4% (8 of 237) A2: 3.9% (9 of 228) A3: 3.9% (9 of 231) B: 4.6% (10 of 216) MRD: A1: 57.0% (97.5% CI: 49.5 to 64.2) p = 0.32 A2: 86.5% (97.5% CI: 80.6 - 91.1) p < 0.001 A3: 92.2% (97.5% CI: 87.3 to 95.7) p < 0.001 B: 52.0% (97.5% CI: 44.4 - 59.5)	

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Kater 2022 (GLOW) RCT	N = 211 pts. with active CLL/small lymphocytic lymphoma requiring treatment - Median age: 71 years - Stage: NR Most important Inclusion criteria: ≥65 years old or 18 to 64 years old and have at least 1 of the following: 1) Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score >6 (see Attachment 2) 2) Creatinine clearance (CrCl) estimated <70 mL/min using the Cockcroft-Gault - Equation - Diagnosis of CLL or SLL that meets iwCLL criteria	A: Ibrutinib-venetoclax (n = 106) B: Chlorambucil-obinutuzumab (n = 105)	OS/ mortality PFS Safety CRR ORR TTNT uMRD	OS/ mortality after 6 months of study follow-up: A: 11 deaths B: 16 deaths HR: 0.760 (95% CI: 0.352 - 1.642) IRC-assessed PFS: A: 22 B: 67 HR: 0.216 (95% CI: 0.131 - 0.357) p = 0.001 Median IRC-assessed PFS: A: not reached (95% CI: 31.2 - not reached)	Study duration: May 2018 to April 2019 Median Follow up/ data cutoff: 27.7 months ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: Supported by Janssen Research & Development, LLC, and Pharmacyclics. Third-party editing and administrative support was provided by Parexel and funded by Janssen Global Services, LLC. Author disclosures and other supplementary materials are available at evidence.nejm.org. Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	- Active CLL/SLL requiring treatment per the iwCLL criteria - at least one lymphnode >1.5 cm in longest diameter - ECOG Performance Status Grade ≤2 - Adequate organ function Most important Exclusion criteria: - Prior anti-leukemic therapy for CLL or SLL. - Presence of del17p or known TP53 mutation. - Major surgery within 4 weeks of first dose of study treatment - Known bleeding disorders - Central nervous system involvement			B: 21.0 months (95% CI: 16.6 - 24.7) 24-month PFS rates: A: 84.4% (89 of 106) B: 44.1% (46 of 105) 30-month PFS rates: A: 80.5% (85 of 106) B: 35.8% (38 of 105) Investigator-assessed PFS: A: 45.3% (48 of 106) B: 13.3% (14 of 105) CRR:	

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	or suspected Richter's syndrome • An individual organ/system impairment score of • Uncontrolled autoimmune hemolytic anemia or autoimmune thrombocytopenia • Chronic use of corticosteroids more than 20 mg/day • History of prior malignancy			A: 38.7% B: 11.4% p < 0.001 ORR: A: 86.8% (92 of 106) B: 84.8% (92 of 105) TTNT: NR Safety: Most common AEs in A: - Diarrhea: 50.9% (54 of 106) - Neutropenia: 41.5% (44 of 106) Most common AEs in B: - Neutropenia: 58.1% (61 of 105)	

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
				- Infusion-related reactions: 29.5% (31 of 106) AEs grade 3 or greater: A: 75.5% (80 of 106) B: 69.5% (73 of 105) Infections: A: 12.3% (13 of 106) B: 5.7% (9 of 105) Atrial fibrillation: A: 14.2% (15 of 106) B: 1.9% (2 of 105)	
Al-Sawaf 2023 (CLL14) RCT	N = 432 Previously untreated pts. in need of therapy and with coexisting medical conditions	A: Venetoclax + Obinutuzumab (n = 216)	OS PFS	OS: A: 81.9% (40 deaths)	Study Duration: August 7, 2015 – August 4, 2016

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	Median age (range): 72 years (41 - 89) Stage: Binet stages A, B and C Inclusion criteria: ≥18 years - untreated chronic lymphocytic leukaemia - CIRS > 6 - creatinine clearance of 30-69 mL/min - both CIRS and Creatinine-Clearance Exclusion criteria: NR	B: Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 216)	Safety (AEs, SAEs) TTNT undetectable MRD	B: 77.0% (41 deaths) HR: 0.72 (95% CI: 0.48 - 1.09) PFS: A: 62.6% (95% CI: 55.7 - 69.6) B: 27.0% (95% CI: 20.6 - 33.4) 95% CI: 0.26 - 0.46 p < 0.0001 Safety: SAEs: A: 59.9% (127 of 216) B: 47.7% (102 of 216) AEs (Grade 3-4): A: 83% (176 of 212)	Median follow-up/data cutoff: 65.4 months months / 08.11.2021 ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: Open Access Funding enabled and organized by Project DEAL Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
				B: 76.2% (163 of 214) 5-year-TTNT: A: 72.1% B: 42.8% HR 0.42 (95% CI: 0.31 - 0.57) MRD: A: uMRD level < 10⁻⁶: 39.8% 10⁻⁶ ≤ uMRD level < 10⁻⁵: 66.2% uMRD level < 10⁻⁴: 8.3% B: uMRD level < 10⁻⁶: 6.5% 10⁻⁶ ≤ uMRD level < 10⁻⁵: 19.0%	

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
				uMRD level < 10 ⁻⁴ : 32.9% Median MRD doubling time: A: 80 days B: 69 days p = 0.0039	

Zusätzlich wurden folgende Nutzenbewertungen berücksichtigt (siehe [Kapitel 3 Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG](#)):

- Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie; ELEVATE-TN) [\[3\]](#), [\[34\]](#)
- Nutzenbewertung A20-105: Acalabrutinib (Monotherapie, Erstlinie, ELEVATE-TN) [\[3\]](#), [\[35\]](#)
- Nutzenbewertung A22-130: Zanubrutinib (Monotherapie, Erstlinie; SEQUOIA) [\[4\]](#), [\[36\]](#)

2.9 Bewertung der Evidenz: Wahl des Behandlungsschemas

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.4:

Patient*innen mit CLL **sollten** unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[3\]](#), [\[4\]](#), [\[5\]](#), [\[6\]](#), [\[7\]](#)

Venetoclax + Obinutuzumab

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs	Overall Survival	/	/	/	-2 (high imprecision, confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	2 RCTs	Progressive-free Survival	-1 (no blinding or independent committee review of PFS in all studies)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	2 RCTs	Safety	-1 (outcome assessors were not blinded for all safety outcomes)	-1 (different effect directions between studies)	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Ibrutinib + Venetoclax

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Overall Survival	/	/	/	-1 (large confidence interval including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Progressive-free Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	Safety	-1 (outcome assessors were not blinded for all safety outcomes)	/	/	-1 (few events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs	Overall Survival	/	/	/	-2 (high imprecision, large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	2 RCTs	Progressive-free Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	2 RCTs	Quality of life	-1 (no blinding)	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	2 RCTs	Safety	-1 (outcome assessors were not blinded for all safety outcomes)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.10 Acalabrutinib, Zanubrutinib bei älteren und vorerkrankten Patient*innen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.5:

Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.

Literaturreferenzen: [3], [4], [10]

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Byrd 2021 RCT	N = 533 pts. with previously treated CLL with centrally confirmed del(17)(p13.1) or del(11)(q22.3) - Median age : 66 years - Stage: NR Inclusion criteria: ≥ 18 years of age - ECOG performance status of 0 to 2	A: Acalabrutinib (n = 268) B: Ibrutinib (n = 265)	OS PFS Safety ORR	Median OS: A: not reached; 23.5% (63 deaths) B: not reached; 27.5% (73 deaths) HR: 0.82 (95% CI: 0.59 - 1.15) Median PFS: A: 38.4 months (95% CI: 33.0 - 38.6) B: 38.4 months (95% CI: 33.0 - 41.6)	Study Duration: October 2015 -November 2017 Median follow, up/data cutoff: 40.9 months ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: National Cancer Institute R35 CA197734, Four Winds Foundation, Sullivan CLL Foundation,

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	- Must have ≥ 1 of the following high-risk prognostic factors: 1) Presence of 17p del by central laboratory 2) Presence of 11q del by central laboratory - Active disease meeting ≥ 1 of the following iwCLL 2008 criteria for requiring treatment - Must have received ≥ 1 prior therapies for CLL - Meet the given laboratory parameters Exclusion criteria: - Known CNS lymphoma, leukemia, prolymphocytic leukemia or history of Richter's syndrome - Uncontrolled autoimmune hemolytic anemia or idiopathic			HR: 1.00 (95% CI: 0.79 - 1.27) Safety: Grade 3 or higher AEs: A: 68.8% B: 74.9% Pneumonia: A: 10.2% B: 9.9% Anemia: A: 5.3% B: 4.9% Atrial fibrillation: A: 2.3% B: 5.3% ORR: A: 81.0% (217 of 268)	and the D. Warren Brown Foundation. Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	thrombocytopenia purpura • Prior exposure to ibrutinib or to a BCR inhibitor or a BCL2 inhibitor • Received any chemotherapy within 30 days before first dose of study drug • Major surgery within 4 weeks before first dose of study drug. • Prior malignancy • Significant cardiovascular disease within 6 months of screening. • Known history of infection with HIV. • History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months before randomization.			(95% CI: 75.8 - 85.2) B: 77.0% (204 of 265) (95% CI: 71.5 - 81.6)	

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	History of bleeding diathesis				

Zusätzlich wurden folgende Nutzenbewertungen berücksichtigt (siehe [Kapitel 3 Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG](#)):

- Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie; ELEVATE-TN) [\[3\]](#), [\[34\]](#)
- Nutzenbewertung A20-105: Acalabrutinib (Monotherapie, Erstlinie, ELEVATE-TN) [\[3\]](#), [\[35\]](#)
- Nutzenbewertung A22-130: Zanubrutinib (Monotherapie, Erstlinie; SEQUOIA) [\[4\]](#), [\[36\]](#)

2.11 Bewertung der Evidenz: Acalabrutinib, Zanubrutinib bei älteren und vorerkrankten Patient*innen

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.5:

Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.

Literaturreferenzen: [\[3\]](#), [\[4\]](#), [\[10\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	Overall Survival	/	/	/	-2 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	3 RCTs	Progression-free Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	2 RCTs	Quality of Life	-1 (no blinding)	/	-1 (relapsed CLL population in one study)	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Very low
High	3 RCTs	Safety	-1 (outcome assessors were not blinded for all safety outcomes)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.12 BTK-Inhibitoren bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.6:

CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesynndrome **sollten** bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.

Literaturreferenzen: [3], [4], [10]

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Byrd 2021 RCT	N = 533 pts. with previously treated CLL with centrally confirmed del(17)(p13.1) or del(11)(q22.3) - Median age : 66 years - Stage: NR Inclusion criteria: ≥ 18 years of age - ECOG performance status of 0 to 2 - Must have ≥ 1 of the following high-risk prognostic factors:	A: Acalabrutinib (n = 268) B: Ibrutinib (n = 265)	OS PFS Safety ORR	Median OS: A: not reached; 23.5% (63 deaths) B: not reached; 27.5% (73 deaths) HR: 0.82 (95% CI: 0.59 - 1.15) Median PFS: A: 38.4 months (95% CI: 33.0 - 38.6) B: 38.4 months (95% CI: 33.0 - 41.6)	Study Duration: October 2015 -November 2017 Median follow, up/data cutoff: 40.9 months ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: National Cancer Institute R35 CA197734, Four Winds Foundation, Sullivan CLL Foundation, and the D. Warren Brown Foundation.

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	1) Presence of 17p del by central laboratory 2) Presence of 11q del by central laboratory - Active disease meeting ≥ 1 of the following iwCLL 2008 criteria for requiring treatment - Must have received ≥ 1 prior therapies for CLL - Meet the given laboratory parameters Exclusion criteria: - Known CNS lymphoma, leukemia, prolymphocytic leukemia or history of Richter's syndrome - Uncontrolled autoimmune hemolytic anemia or idiopathic thrombocytopenia purpura - Prior exposure to ibrutinib or to a BCR			HR: 1.00 (95% CI: 0.79 - 1.27) Safety: Grade 3 or higher AEs: A: 68.8% B: 74.9% Pneumonia: A: 10.2% B: 9.9% Anemia: A: 5.3% B: 4.9% Atrial fibrillation: A: 2.3% B: 5.3% ORR: A: 81.0% (217 of 268)	Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	inhibitor or a BCL2 inhibitor - Received any chemotherapy within 30 days before first dose of study drug - Major surgery within 4 weeks before first dose of study drug. - Prior malignancy - Significant cardiovascular disease within 6 months of screening. - Known history of infection with HIV. - History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months before randomization. - History of bleeding diathesis			(95% CI: 75.8 - 85.2) B: 77.0% (204 of 265) (95% CI: 71.5 - 81.6)	

Zusätzlich wurden folgende Nutzenbewertungen berücksichtigt (siehe [Kapitel 3 Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG](#)):

- Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie; ELEVATE-TN) [3], [34]
- Nutzenbewertung A20-105: Acalabrutinib (Monotherapie, Erstlinie, ELEVATE-TN) [3], [35]
- Nutzenbewertung A22-130: Zanubrutinib (Monotherapie, Erstlinie; SEQUOIA) [4], [36]

2.13 Bewertung der Evidenz: BTK-Inhibitoren bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.6:

CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome **sollten** bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.

Literaturreferenzen: [3], [4], [10]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	Overall Survival	/	/	-1 (all studies include pts. with creatinine-clearance level above 30)	-2 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
High	3 RCTs	Progression-free Survival	/	/	-1 (all studies include pts. with creatinine-	/	/	⊕⊕⊕⊕ Moderate

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
					clearance level above 30)			
High	2 RCTs	Quality of Life	-1 (no blinding)	/	-2 (all studies include pts. with creatinine-clearance level above 30; relapsed CLL population in one study)	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
High	3 RCTs	Safety	-1 (outcome assessors were not blinded for all safety outcomes)	/	-1 (all studies include pts. with creatinine-clearance level above 30)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Low

2.14 Chemoimmuntherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.8:

Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab **solite** nur noch in Ausnahmefällen und dann ausschließlich bei fitten Patient*innen ≤ 65 Jahren mit günstigem Risikoprofil (IGHV mutiert, keine *TP53*-Mutation/Deletion und kein komplexer Karyotyp) eingesetzt werden, die dies nach ausführlicher Aufklärung insbesondere in Bezug auf Sekundärneoplasien explizit wünschen.

Literaturreferenzen: [\[12\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Fischer 2016 (CLL8) RCT	N = 817 fit pts. with untreated chronic lymphocytic leukemia Median age (range): 61 years Stage: Binet stages A, B, C Inclusion criteria: - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 - 1 - low comorbidity as defined by a cumulative illness rating scale (CIRS)16 of up to 6 - creatinine clearance ≥ 70 mL/min	A: Fludarabine-cyclophosphamide (FC) (n = 409) B: Fludarabine-cyclophosphamide - rituximab (FCR) (n = 408)	OS PFS Safety	OS (all patients, 5-year rate %): A: 66.9% B: 78.7% HR: 0.68 (95% CI: 0.54 - 0.89) p = 0.001 IGHV mutation (230 pts): A: 79.8% B: 86.3% HR: NR PFS (all patients, 5-year rate %): A: 25.5% B: 46.8%	Study Duration: 2003 – 2006 Median follow-up/data cutoff: 5.9 years ITT: NR Randomisation: Yes Blinding: No Funding: This trial was planned and initiated in 2003 as an investigator-initiated trial by the GCLLSG. From 2004, Hoffmann-La Roche Ltd. assumed sponsorship for this trial. Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	Exclusion criteria: - absence of active disease in patients with Binet stage A or B - presence of clinically apparent autoimmune cytopenia or active second malignancy			HR: 0.59 (95% CI: 0.50 - 0.69) p < 0.001 IGHV mutation (230 pts): A: 36.2% B: 66.6% HR: 0.47 (95%CI: 0.33 - 0.68) p < 0.001 Safety (800 pts): With one or more second malignancies: A: 69 pts B: 53 pts prolonged neutropenia: A: 34 pts B: 67 pts	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
				hematologic neoplasia: A: 11 pts B: 12 pts Richter's transformations: A: 26 pts B: 13 pts	

2.15 Bewertung der Evidenz: Chemoimmuntherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.8:

Eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab **sollte** nur noch in Ausnahmefällen und dann ausschließlich bei fitten Patient*innen ≤ 65 Jahren mit günstigem Risikoprofil (IGHV mutiert, keine *TP53*-Mutation/Deletion und kein komplexer Karyotyp) eingesetzt werden, die dies nach ausführlicher Aufklärung insbesondere in Bezug auf Sekundärneoplasien explizit wünschen.

Literaturreferenzen: [\[12\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Overall Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	Progression-free Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	1 RCT	Safety	-1 (no blinding)	/	/	- 1 (few events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.16 Rezidivtherapie: zielgerichtete Substanzen vs. Chemoimmuntherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.4:

Als Rezidivtherapie **sollen** die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.

Literaturreferenzen: [\[9\]](#), [\[11\]](#), [\[13\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Seymour 2022 (MURANO) RCT	N = 389 with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia Median age (SD): 64.1 years (10.1) Stage: NR Inclusion criteria: - Previously treated with 1-3 lines of therapy (example: completed greater than or equal to [$\geq$] 2 treatment cycles per therapy), including at least one standard chemotherapy-containing regimen - Participants previously treated with bendamustine only if their duration of response was $\geq$ 24 months - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of less than or equal to ($\leq$) 1 - Adequate bone marrow function	A: Venetoclax-Rituximab (n = 194) B: Bendamustine-Rituximab (n = 195)	OS PFS Safety (AEs/SAEs) TTNT	5-year OS: A: 82.1% (95% CI: 76.4 - 87.8) B: 62.2% (95% CI: 54.8 - 69.6) HR: 0.40 (95% CI: 0.26 - 0.62, p = 0.0001) Median OS: A: not reached B: not reached PFS: HR: 0.19 (95% CI: 0.15 - 0.26) p = 0.0001) Median PFS: A: 53.6 months (95% CI: 48.4 - 57.0) B: 17.0 months (95% CI: 15.5 - 21.7) Safety:	Study duration: March 31, 2014 to September 23, 2015 (5-year follow-up results) Median follow-up/data cutoff: 59.2 months (range 0 - 71.5 months) ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: Genentech, Inc. and AbbVie Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	- Adequate renal and hepatic function Exclusion criteria: - Transformation of CLL to aggressive non-Hodgkin lymphoma or central nervous system (CNS) involvement by CLL - Undergone an allogenic stem cell transplant - A history of significant renal, neurologic, psychiatric, endocrine, metabolic, immunologic, cardiovascular or hepatic disease - Hepatitis B or C or known human immunodeficiency virus (HIV) positive - Receiving warfarin treatment			Most common Grade 3-4 AEs: - Neutropenia: A: 59.3% (115 of 194) B: 40.4% (76 of 188) - Anemia: A: 10.8% (21 of 194) B: 13.8% (26 of 188) - Thrombocytopenia: A: 6.2% (12 of 194) B: 10.1% (19 of 188) - Richter's transformation: A: 3.6% (7 of 194) B: 3.2% (6 of 188) - Secondary primary malignancies: A: 15.5% (30 of 194)	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
				B: 12.8% (24 of 194) Median TTNT: A: 57.8 months (95% CI: 55.1- not estimable) B: 23.9 months (95% CI: 20.7- 29.5)	

Zusätzlich wurden folgende Nutzenbewertungen berücksichtigt (siehe [Kapitel 3 Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG](#)):

- Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (nach mind. 1 Vorbehandlung, Krankheitsrezidiv, ASCEND) [\[9\]](#), [\[34\]](#)
- Nutzenbewertung A22-132: Zanubrutinib (rezidiert und/oder refraktär; Krankheitsrezidiv; ALPINE) [\[11\]](#), [\[37\]](#)

2.17 Bewertung der Evidenz: Rezidivtherapie: zielgerichtete Substanzen vs. Chemoimmuntherapie

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.4:

Als Rezidivtherapie **sollen** die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.

Literaturreferenzen: [\[9\]](#), [\[11\]](#), [\[13\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	Overall Survival	/	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	3 RCTs	Progression-free Survival	/	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊕ High
High	2 RCTs	Quality of Life	-1 (no blindind of pts.)	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	3 RCTs	Safety	-1 (no blindind of pts. in most studies)	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.18 Zeitlich begrenzte Rezidivtherapie mit Venetoclax + Rituximab

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.5:

Bei Einsatz von Venetoclax *soll* dies als zeitlich limitierte Behandlung in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper, gemäß Zulassung mit Rituximab (erste 6 der 24 Behandlungsmonate) erfolgen.

Literaturreferenzen: [\[13\]](#)

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Seymour 2022 (MURANO) RCT	N = 389 with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia Median age (SD): 64.1 years (10.1) Stage: NR Inclusion criteria: - Previously treated with 1-3 lines of therapy (example: completed greater than or equal to [$\geq$] 2 treatment cycles per therapy), including at least one standard chemotherapy-containing regimen	A: Venetoclax-Rituximab (n = 194) B: Bendamustine-Rituximab (n = 195)	OS PFS Safety (AEs/SAEs) TTNT	5-year OS: A: 82.1% (95% CI: 76.4 - 87.8) B: 62.2% (95% CI: 54.8 - 69.6) HR: 0.40 (95% CI: 0.26 - 0.62, p = 0.0001) Median OS: A: not reached B: not reached PFS:	Study duration: March 31, 2014 to September 23, 2015 (5-year follow-up results) Median follow-up/data cutoff: 59.2 months (range 0 – 71.5 months) ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	- Participants previously treated with bendamustine only if their duration of response was ≥ 24 months - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of less than or equal to ($\leq$) 1 - Adequate bone marrow function - Adequate renal and hepatic function Exclusion criteria: - Transformation of CLL to aggressive non-Hodgkin lymphoma or central nervous system (CNS) involvement by CLL - Undergone an allogeneic stem cell transplant - A history of significant renal, neurologic, psychiatric, endocrine, metabolic, immunologic,			HR: 0.19 (95% CI: 0.15 - 0.26, $p = 0.0001$) Median PFS: A: 53.6 months (95% CI: 48.4 - 57.0) B: 17.0 months (95% CI: 15.5 - 21.7) Safety: Most common Grade 3-4 AEs: - Neutropenia: A: 59.3% (115 of 194) B: 40.4% (76 of 188) - Anemia: A: 10.8% (21 of 194) B: 13.8% (26 of 188) - Thrombocytopenia: A: 6.2% (12 of 194) B: 10.1% (19 of 188)	Funding: Genentech, Inc. and AbbVie Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	cardiovascular or hepatic disease - Hepatitis B or C or known human immunodeficiency virus (HIV) positive - Receiving warfarin treatment			- Richter's transformation: A: 3.6% (7 of 194) B: 3.2% (6 of 188) - Secondary primary malignancies: A: 15.5% (30 of 194) B: 12.8% (24 of 194) - Median TTNT: A: 57.8 months (95% CI: 55.1- not estimable) B: 23.9 months (95% CI: 20.7- 29.5)	

2.19 Bewertung der Evidenz: zeitlich begrenzte Rezidivtherapie mit Venetoclax + Rituximab

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.5:

Bei Einsatz von Venetoclax **soll** dies als zeitlich limitierte Behandlung in Kombination mit einem anti-CD20-Antikörper, gemäß Zulassung mit Rituximab (erste 6 der 24 Behandlungsmonate) erfolgen.

Literaturreferenzen: [13]

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Overall Survival	/	/	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Progression-free Survival	/	/	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 RCT	Safety	-1 (no blindind of pts.)	/	/	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊖⊖ Low

2.20 Wahl des BTK-Inhibitoren bei Rezidiv: Acalabrutinib und Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.6:

Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.

Literaturreferenzen: [9], [10], [11]

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Byrd 2021 RCT	N = 533 pts. with previously treated CLL with centrally confirmed del(17)(p13.1) or del(11)(q22.3) Median age: 66 years Stage: NR Inclusion criteria: ≥ 18 years of age - ECOG performance status of 0 to 2 - Must have ≥ 1 of the following high-risk prognostic factors: 1) Presence of 17p del by central laboratory 2) Presence of 11q del by central laboratory - Active disease meeting ≥ 1 of the following iwCLL 2008 criteria for requiring treatment - Must have received ≥ 1 prior therapies for CLL	A: Acalabrutinib (n = 268) B: Ibrutinib (n = 265)	OS PFS Safety ORR	Median OS: A: not reached; 23.5% (63 deaths) B: not reached; 27.5% (73 deaths) HR: 0.82 (95% CI: 0.59 - 1.15) Median PFS: A: 38.4 months (95% CI: 33.0 - 38.6) B: 38.4 months (95% CI: 33.0 - 41.6) HR: 1.00 (95% CI: 0.79 - 1.27) Safety: Grade 3 or higher AEs: A: 68.8% B: 74.9% Pneumonia: A: 10.2%	Study Duration: October 2015 -November 2017 Median follow, up/data cutoff: 40.9 months ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: No Funding: National Cancer Institute R35 CA197734, Four Winds Foundation, Sullivan CLL Foundation, and the D. Warren Brown Foundation. Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	- Meet the given laboratory parameters Exclusion criteria: - Known CNS lymphoma, leukemia, prolymphocytic leukemia or history of Richter's syndrome - Uncontrolled autoimmune hemolytic anemia or idiopathic thrombocytopenia purpura - Prior exposure to ibrutinib or to a BCR inhibitor or a BCL2 inhibitor - Received any chemotherapy within 30 days before first dose of study drug - Major surgery within 4 weeks before first dose of study drug. - Prior malignancy			B: 9.9% Anemia: A: 5.3% B: 4.9% Atrial fibrillation: A: 2.3% B: 5.3% ORR: A: 81.0% (217 of 268) (95% CI: 75.8 - 85.2) B: 77.0% (204 of 265) (95% CI: 71.5 - 81.6)	

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	- Significant cardiovascular disease within 6 months of screening. - Known history of infection with HIV. - History of stroke or intracranial hemorrhage within 6 months before randomization. - History of bleeding diathesis				

Zusätzlich wurden folgende Nutzenbewertungen berücksichtigt (siehe [Kapitel 3 Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG](#)):

- Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (nach mind. 1 Vorbehandlung, Krankheitsrezidiv, ASCEND) [\[9\]](#), [\[34\]](#)
- Nutzenbewertung A22-132: Zanubrutinib (rezidiert und/oder refraktär; Krankheitsrezidiv; ALPINE) [\[11\]](#), [\[37\]](#)

2.21 Bewertung der Evidenz: Wahl des BTK-Inhibitors bei Rezidiv: Acalabrutinib und Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.6:

Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.

Literaturreferenzen: [\[9\]](#), [\[10\]](#), [\[11\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	Overall Survival	/	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	2 RCTs	Progression-free Survival	/	/	/	-1 (large confidence interval including effect in both directions in one study; lack of individual evaluation of the components of the composite endpoint)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
						(progression) in the other study)		
High	2 RCTs	Quality of Life	-1 (no blindind of pts.)	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	3 RCTs	Safety	-1 (no blindind of pts.)	/	/	-1 (large confidence intervals including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.22 Allogene Stammzelltransplantation bei Richter-Transformation – Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.3:

Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation **sollte** eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Literaturreferenzen: [14]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Aulakh 2020 SR/MA	Cohort single-arm studies - Searched on February 13, 2020 - PubMed/ Medline, Embase, Cochrane Inclusion Criteria: - studies must have enrolled $\geq$ 10 patients who ended up receiving an allo-HCT for the sole purpose of treating RS Exclusion Criteria: - not allo-HCT	A: allo-HCT in pts. with RS (No RCTs comparing allo-HCT with any other treatment modality in pts. with RS) no control	OS PFS ORR CR Relapse after allo-HCT	3 studies representing single institution data and one representing registry data from EBMT (N = 72) Descriptive statistics: Age (range): NR (57 - 63) Sex (male/female): NE Stage: NR Results: OS (n = 72): rate: 0.49 (95% CI: 0.29 - 0.69) PFS (n = 52): rate: 0.30 (95% CI: 0.18 - 0.44) ORR (n = 47):	Methodological quality of studies (assessed using Newcastle–Ottawa scale modified for single-arm cohort studies) according to the authors: <i>“All included studies enrolled were at low risk for the representativeness of the cohort, except the study by Cwynarski et al. All other parameters for methodological quality assessment were judged to be at low risk for all included studies.”</i> Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): Low (no discussion of RoB or heterogeneity, no	Tsimberidou et al. 2006 Cwynarski et al. 2012 Rozovski et al. 2015 Kharfan-Dabaja et al. 2017

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	not specific to RS included < 10 patients or represented case reports			rate: 0.79 (95% CI: 0.50 - 0.98) CR (n = 47): rate: 0.33 (95% CI: 0.04 - 0.71) Relapse (n = 52): rate: 0.28 (95% CI: 0.09 - 0.52)	publication bias, no protocol available, no sufficient description of included studies	

2.23 Bewertung der Evidenz: Allogene Stammzelltransplantation bei Richter-Transformation

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.3:

Bei geeigneten Patient*innen mit Richter-Transformation **sollte** eine allogene Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden.

Literaturreferenzen: [\[14\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	/	/	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR/MA	Progression-free Survival	/	/	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR/MA	Overall Response Rate	/	/	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR/MA	Complete Remission	/	-1 (high heterogeneity among the included studies)	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊖⊖ Low

2.24 Konditionierung, zelluläre Therapien– Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.4:

Die Konditionierung bei Patient*innen mit responsiver CLL **sollte** Intensitäts-reduziert durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[15\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Kharfan-Dabaja 2018 SR/MA	Retrospective and prospective studies - Searched until May 28, 2015 - PubMed/ Medline, Embase Inclusion Criteria: - at least 10 patients with CLL receiving an allo-HCT - prospective or retrospective studies - from single or multiple institutions, or from data registries	A: RIC (Reduced-intensity conditioning) allo-HCT B: MAC (Myeloablative conditioning) allo-HCT	OS PFS/ EFS Safety (grade 2–4 acute graft-versus host disease (GVHD), chronic GVHD all grades) CR	14 studies evaluated efficacy of allo-HCT in setting of MAC regimens, 26 studies reported outcomes of RIC allo-HCT, 6 studies reported aggregated outcomes and 2 studies reported aggregated outcome for patients with CLL and other hematologic malignancies (N = 1903) Descriptive statistics: Age: A: 50-58; B: 39-54 Sex (male/female): NR Stage: NR Results: OS: A: 60% (95% CI: 56 – 65) (n= 780 pts.)	Methodological quality of studies (assessed using Newcastle–Ottawa scale modified for single-arm cohort studies) according to the authors: 22/37 studies were classified as unclear/high risk of bias for representativity of the sample Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): low (no RoB discussion, no	Arai et al. 2012 Brown et al. 2006 Caballero et al. 2005 Delgado et al. 2008 a/b Delgado et al. 2009 Delioukina et al. 2011 Doney et al. 2002 Dreger et al. 2003 Dreger et al. 2010/2013 Esteve et al. 2001 Gribben et al. 2005 Jagowski et al. 2012

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	Exclusion Criteria: Review/ case report • Not CLL • Not allogeneic HCT • Not a therapeutic study/ no clinical outcomes • Less than 10 patients included			B: 51% (95% CI: 42 – 61) (n= 507 pts.) PFS/ EFS: A: 46% (95% CI: 41 – 52) (n= 769 pts.) B: 41% (95% CI: 32 – 50) (n= 419 pts.) CR: A: 63% (95% CI: 57 – 74) (n= 382 pts.) B: 58% (95% CI: 48 – 67) (n= 114 pts.) Safety: Grade 2-4 GVHD: A: 46% (95% CI: 41 – 52) (n= 278 pts.) B: 46% (95% CI: 40 – 52) (n= 596 pts.) Chronic GVHD: A: 53% (95% CI: 46 – 63) (n= 471 pts.)	protocol or registration, no publication bias, no list of excluded studies)	Khouri et al. 1997/2002 Khouri et al. 2004 Khouri et al. 2007 Khouri et al. 2011 Laurenti et al. 2011 Machaczka et al. 2013 Machaczka et al. 2012 Malhotra et al. 2008 McClune et al. 2012 a/b Michallet et al. 1991 Michallet et al. 2013 Mortensen et al. 2012

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				B: 59% (95% CI: 46 – 71) (n= 278 pts.)		Paveltic et al. 2005 Pavletic et al. 2000 Pavletic et al. 2007 Richardson et al. 2013 Ritgen et al. 2004 Ritgen et al. 2008 Sabloff et al. 2014 Schetelig et al. 2003 Shaffer et al. 2013 Soligo et al. 2004 Sorrow et al. 2008 Toze et al. 2005 Wondergem et al. 2014

2.25 Bewertung der Evidenz: Konditionierung, zelluläre Therapien

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 6.4:

Die Konditionierung bei Patient*innen mit responsiver CLL **sollte** Intensitäts-reduziert durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[15\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	-1 (limitations in the included studies of the review)	/	-1 (not only CLL pts.)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 SR/MA	Progressive-free Survival/ Event-free Survival	-1 (limitations in the included studies of the review)	/	-1 (not only CLL pts.)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 SR/MA	Safety	-1 (limitations in the included studies of the review)	/	-1 (not only CLL pts.)	/	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Complete Remission	-1 (limitations in the included studies of the review)	/	-1 (not only CLL pts.)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Low

2.26 PET/CT bei Richter-Transformation

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.1:

Bei Patient*innen mit Verdacht auf eine Transformation **soll** zur Bestimmung der Lokalisation der Transformation und der Ausbreitung eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt werden (kontrastmittelgestütztes PET/CT oder kontrastmittelgestütztes CT; bei Kontraindikationen oder spezifischen Lokalisationen auch eine MRT).

CAVE: Die PET-/CT-Untersuchung ist kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).

Literaturreferenzen: [\[16\]](#), [\[17\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Mato 2019	N = 167 adults with refractory CLL	A: PET-CT imaging within 28 days prior	Sensitivity (%)	PET-CT findings at screening:	Study Duration: Unknown

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Prospective Phase II- Study	Median Age (range): 67 (28 – 85) years Stage: NR Inclusion criteria: - patients after discontinuation of ibrutinib or idelalisib who required therapy - ECOG status ≤ 2 - adequate bone marrow function (absolute neutrophil count $\geq 1 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 30 \times 10^9/L$, hemoglobin ≥ 8 g/dL) - creatinine clearance ≥ 50 mL/minute Exclusion criteria: - if RT was confirmed on biopsy - if they had active and uncontrolled autoimmune cytopenias, unresolved	to venetoclax administration No control	Specificity (%) PFS OS	SUVmax, median (range): N= 5 (0 – 73) SUVmax ≥ 10 : N= 25 (15) PET-CT SUVmax ≥ 10: Sensitivity: 71% Specificity: 50% Odds Ratio (OR): 2.5 [95% CI: 0.4–15], P=0.318 PFS: "Median PFS was longer for venetoclax-treated patients with screening PET-CT SUVmax <10 versus ≥ 10 [24.7 months (95%CI: 20.1, -) vs. 15.4 months (95% CI: 0.4, -); P=0.0335]" OS: "Median OS had not been reached at the time of analysis, though 12-month estimates for patients with SUVmax <10 versus ≥ 10 were 94% (95%CI: 87%, 97%) and 76% (95%CI: 43, 92%), respectively (P=0.061)"	Median Follow-up/data cutoff: Unknown Limitations of the study design: uncontrolled data collection Funding: GeneTech, AbbVie Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	toxicities from prior therapy, or allogeneic stem cell transplantation within one year of study entry				
Falchi 2014 Retrospective Study	N= 332 patients with CLL(N= 95 RS, N= 117 histologically aggressive CLL-HAC, and N= 120 histologically indolent CLL-HIC) Median Age (range): 63 (41 – 82) years Stage: NR Inclusion criteria: - cutoff SUVmax$\geq$5 was considered indicative of ongoing CLL transformation Exclusion criteria: - patients with a history of solid tumor were	A: 2-Deoxy-2-[18F]fluoroglucose (FDG) positron emission tomography(PET) No control	Sensitivity (%) Specificity (%) OS	PET-CT SUVmax $\geq$5: Sensitivity: 88% Specificity: 47% OS: SUVmax $\geq$10 Hazard Ratio (HR): 2.3 (95% CI: 1.59-3.32, P= 0.0001) "Median OS was 56.7 months (95% CI: 41.1-72.4) for patients with SUVmax$<$10 and 6.9 months (95% CI: 4.8-9.0) for patients with SUVmax $\geq$10"	Study Duration: October 2001 and July 2012 Median Follow-up/data cutoff: 35.9 months Limitations of the study design: uncontrolled retrospective data collection Funding: NR Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
	excluded unless this was pathologically confined to the primary site, in complete remission for more than 5 years after treatment, or presenting more than 1 year after the index FDG/PET.				

2.27 Bewertung der Evidenz: CT bei Richter-Transformation

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.1:

Bei Patient*innen mit Verdacht auf eine Transformation **soll** zur Bestimmung der Lokalisation der Transformation und der Ausbreitung eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt werden (kontrastmittelgestütztes PET/CT oder kontrastmittelgestütztes CT; bei Kontraindikationen oder spezifischen Lokalisationen auch eine MRT).

CAVE: Die PET-/CT-Untersuchung ist kein Gegenstand des Leistungskatalogs der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).

Literaturreferenzen: [\[16\]](#), [\[17\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 diagnostic studies	Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity)	-1 (some flaws in the design of the studies with an associated risk of bias)	/	/	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	2 diagnostic studies	OS	-1 (some flaws in the design of the studies with an associated risk of bias)	/	/	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 diagnostic study	PFS	-1 (some flaws in the study design with an associated risk of bias)	/	/	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.28 Anthrazyklin-haltige Regime (z.B. R-HCOP)¹

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.6:

Abhängig von Alter, Komorbiditäten und Risikoprofil **sollten** Anthrazyklin-haltige Regime (z.B. R-CHOP) zum Einsatz kommen.

Literaturreferenzen: [\[18\]](#), [\[19\]](#), [\[20\]](#), [\[21\]](#), [\[22\]](#)

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Langerbeins 2014 Prospective, multicenter, phase 2 trial	N = 60 Richter-Transformation (n = 15) Autoimmune cytopenia (n = 19) High-risk (n = 26)	A: R-CHOP no control	PFS ORR CR SD (stable disease) PD (progressive disease)	PFS: A: 10 months B: 10 months C: 9 months ORR: A: 10 (67%) B: 14 (74%) C: 14 (54%) CR: A: 1 (7%) B: 0 C: 0 SD: A: 2 (13%) B: 1 C: 9 (35%) PD:	Study Duration: Unknown Median Follow-up/data cutoff: 62 months Limitations of the study design: uncontrolled data collection Funding: Unknown Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
				A: 3 (13%) B: 1 C: 3 (12%)	
Dabaja 2001 Prospective Study	N = 20 pts with RS - Median Age (range): 61 years - Prior CLL: 26 pts (90%) - Prior NHL: 2 pts (7%) - Prior prolymphocytic leukemia: 1 pts (3%)	A: Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, dexamethasone (HyperCVXD) (n = 29) no control	(Not explicitly reported) Survival Response Toxicity	Median OS: 10 months Median survival in CR group: 19 months CR: 11 pts PR: 1 pt Toxicity: Fever: 24% of cycles Pneumonia: 15% of cycles Sepsis: 8% of cycles Neuropathy: 5% of cycles	Study Duration: Unknown Median Follow-up/data cutoff: NR Limitations of the study design: uncontrolled data collection Funding: Unknown Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
				Overall Mortality rate: 20% (6 of 29)	
Tsimberidou 2003 Prospective phase 2 study	N = 49 pts with RS of fludarabine-refractory CLL - Median Age (range): 59 years - Age $\geq$ 15 years Richter Syndrome (RS): 30 pts. CLL: 19 pts. Prior fludarabine therapy: 42 pts. (86%) Prior chemotherapy: 48 pts. (98%)	A: Six cycles of fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone (hyper-CVXD) plus rituximab and Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF no control	OS Response FFS Toxicity	Survival: OS: 39% Median survival: 8,5 months 12 month survival: 39% (RS: 12 month survival: 28%) Response: OR: 41% CR: 19% (9 pts.) PR: 22% (11 pts.) (RS: CR: 27% (8 pts.); RR: 43% (13 pts.)) Median duration of CR: 10 months	Study duration: Unknown Median follow-up/data cutoff: 7.5 months (maximum follow-up: 15.2 months) Limitations of the study design: uncontrolled data collection Funding: NR Other limitations: None

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
				FFS at 12 months: 27% Toxicity: NR	
Tsimberidou 2008 Prospective phase 1-2 trial	N = 50 pts. with histologically or cytologically confirmed Richter's transformation (n = 20) or fludarabine-refractory CLL (n = 30) • Median Age (range): RS: 66 years; CLL: 59 years • Age $\geq$ 18 years	A: Oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab (n = 50) no control	Survival Response FFS	Survival: 6 months survival: RS: 59% CLL: 89% 9 pts with RS+ 13 pts with CLL have died Response: ORR: RS: 50% CLL: 33% CR: RS: 20% CLL: 6% PR: RS: 30% CLL: 27% FFS at 6 months: RS: 47% CLL: 48%	Study duration: Unknown Median follow-up/data cutoff: 9 months Limitations of the study design: uncontrolled data collection Funding: Sanofi-Aventis, Berlex Laboratories, Memgen, Genitope, Genmab, Genentech, Biogen Idec, Biocryst Other limitations: None
Tsimberidou 2013	N = 102 pts. with histologically or cytologically confirmed	A: Oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab	Survival FFS	Survival	Study duration: Unknown

Referenz/Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Phase 1 and 2 clinical trial	Richter's transformation, prolymphocytic leukemia or aggressive, relapsed or refractory B-cell CLL Phase 1: RS: 35 pts. CLL: 67 pts. Phase 2: RS: 30 pts. (30%) CLL: 60 pts. (67%)	(Phase 1: n = 12; Phase 2: n = 90) no control		Median survival for ITT-group: 12.6 months <u>Phase 2:</u> Median survival at 26 months: 61.5% (59 of 96) Median survival: 13.4 months RS: 6.6 months CLL: 20.6 months Survival at 2 years: RS: 19.7% CLL: 41.9% ORRITT: RS: 42,9% CLL: 50,7% Phase 2: RS: 38.7% (CR: 6.5%) CLL: 50.8% (CR: 4.6%)	Median follow-up/data cutoff: 26 months Limitations of the study design: uncontrolled data collection Funding: Sanofi, An American Society of Clinical Oncology (ASCO) Career Development Award was received by Dr Tsimberidou Chronic Lymphocytic Leukemia Research Consortium Other limitations: None

¹ Im Rahmen der Aktualisierung hat sich die Formulierung einiger evidenzbasierten Empfehlungen geändert (inkl. 7.6). Die hier verlinkte Evidenz, die in der vorherigen Version gemäß dem Oxford-Schema dargestellt wurde, wurde bei der Aktualisierung nicht erneut überprüft. Weitere Details zum Oxford Schema sind in dem Leitlinienreport zu finden.

2.29 Konsolidierende Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation bei Richter-Transformation – Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.7:

Eine allogene Blutstammzelltransplantation **solte** in der Richter-Transformation primär konsolidierend durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [14]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Aulakh 2020 SR/MA	Cohort single-arm studies - Searched on February 13, 2020 - PubMed/ Medline, Embase, Cochrane Inclusion Criteria: - studies must have enrolled ≥ 10 patients	A: allo-HCT in pts. with RS (No RCTs comparing allo-HCT with any other treatment modality in pts. with RS) no control	OS PFS ORR CR Relapse after allo-HCT	3 studies representing single institution data and one representing registry data from EBMT (N = 72) Descriptive statistics: Age (range): NR (57 - 63) - Sex (male/female): NE - Stage: NR Results:	Methodological quality of studies (assessed using Newcastle-Ottawa scale modified for single-arm cohort studies) according to the authors: <i>"All included studies enrolled were at low risk for the representativeness of the cohort, except the study by Cwynarski et al. All other parameters for methodological quality assessment were judged</i>	Tsimberidou et al. 2006 Cwynarski et al. 2012 Rozovski et al. 2015 Kharfan-Dabaja et al. 2017

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	who ended up receiving an allo-HCT for the sole purpose of treating RS Exclusion Criteria: - not allo-HCT - not specific to RS included < 10 patients or represented case reports			OS (n = 72): rate: 0.49 (95% CI: 0.29 - 0.69) PFS (n = 52): rate: 0.30 (95% CI: 0.18 - 0.44) ORR (n = 47): rate: 0.79 (95% CI: 0.50 - 0.98) CR (n = 47): rate: 0.33 (95% CI: 0.04 - 0.71) Relapse (n = 52): rate: 0.28 (95% CI: 0.09 - 0.52)	<i>to be at low risk for all included studies."</i> Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): Low (no discussion of RoB or heterogeneity, no publication bias, no protocol available, no sufficient description of included studies)	

2.30 Bewertung der Evidenz: Allogene Stammzelltransplantation bei Richter-Transformation

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.7:

Eine allogene Blutstammzelltransplantation **sollte** in der Richter-Transformation primär konsolidierend durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[14\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	/	/	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR/MA	Progression-free Survival	/	/	/	-1 (few pts.)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate

2.31 Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation¹

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 7.8:

Bei fehlender Eignung zu einer allogenen Blutstammzelltransplantation oder bei fehlendem Spender **kann** eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Literaturreferenzen: [\[23\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
Cwynarski 2012 Retrospective analysis	N = 59 pts with autoSCT/alloSCT for histologically (and/or cytologically) proven CLL transformation to RS • Age $\geq$ 18 years • autoSCT: 43 pts • alloSCT: 25 pts	A: Stemm-cell transplantation (n = 59) no control	OSRFS REL NRM		Study Duration: 1997 - 2007 Median Follow-up/data cutoff: 20 months (alloSCT); 30 months (autoSCT) Limitations of the study design: uncontrolled retrospective data collection Funding: Unknown Other limitations: None

¹ Im Rahmen der Aktualisierung hat sich die Formulierung einiger evidenzbasierten Empfehlungen geändert (inkl. 3.7). Die hier verlinkte Evidenz, die in der vorherigen Version gemäß dem Oxford-Schema dargestellt wurde, wurde bei der Aktualisierung nicht erneut überprüft. Weitere Details zum Oxford Schema sind in dem Leitlinienreport zu finden.

2.32 Therapie bei Patient*innen mit Steroid-refraktärer symptomatischer wAIHA/ITP¹

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 8.6:

Bei Patient*innen mit Steroid-refraktärer symptomatischer wAIHA/ITP, **sollte** vorzugsweise eine Therapie mit CLL-spezifischer Therapie oder polyvalenten Immunglobulinen und/oder mit wöchentlichen Rituximabgaben (375mg/m²) erfolgen.

CAVE: Rituximab ist in dieser Indikation nicht im Leistungskatalog der GKV (Kostenübernahme nicht gesichert).

Literaturreferenzen: [\[24\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen/ Evidenzklasse
D'Arena 2006 Retrospective Study	N = 14 Median Age (range): NR - CLL diag: 64 yrs - AIHA diag: 64 yrs	First-line treatment: daily methylprednisolone 1-1,5mg/kg Second-line treatment: Rituximab 375 mg/m ² /weekly for 4 weeks All patients remained on steroids during treatment à dose tapered after 2 weeks according to patients response to treatment Steroid dose NOT increased in subjects not responding to treatment No control	Response criteria to AIHA treatment categorized as followed: CR (normalization of hemoglobin levels, transfusion free and absence of clinical and laboratory signs of hemolysis) PR (rise in hemoglobin levels $\geq$ 2g/dL, transfusion-free either without or reduced transfusion requirements, and improvement of clinical and laboratory signs of hemolysis)	Infusion side effects of rituximab were mild i.e. fever in 1 case, fever and chills in another case ALL but 2 patients showed an increase in hemoglobin levels à mean 3.6 g/dL, range 0.7-10 g/dL ONLY 3 patients (22%) were considered complete responders; 7 (50%) were partial responders	Study Duration: Unknown Median Follow-up/data cutoff: Unknown Limitations of the study design: uncontrolled retrospective data collection Funding: Unknown Other limitations: None

¹ Im Rahmen der Aktualisierung hat sich die Formulierung einiger evidenzbasierten Empfehlungen geändert (inkl. 3.7). Die hier verlinkte Evidenz, die in der vorherigen Version gemäß dem Oxford-Schema dargestellt wurde, wurde bei der Aktualisierung nicht erneut überprüft. Weitere Details zum Oxford Schema sind in dem Leitlinienreport zu finden.

2.33 Immunglobulin-Substitution– Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.1:

Bei rezidivierenden Infektionen **kann** prophylaktisch die Immunglobulin- Substitution bei Patient*innen mit IgG <4 g/L mit IgG 0,2 bis 0,4 g/kg KG aufgrund eines sekundären Immundefekts angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[25\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
Chai 2023 SR/ MA	RCTs: - Published from 1988 through 2021 - Searched PubMed, EMBASE and Cochrane Registry Inclusion criteria: - Adult patients (≥18 years of age) - With hematological malignancies commonly associated with secondary hypogammaglobulinemia: CLL, NHL, NM	A: Prophylactic immunoglobulin B: Standard care (placebo vs. no intervention)	OS (All-cause mortality) CDI (clinically documented infections) AEs	22 completed RCTs (N = 5953) and 1 ongoing study 8 studies evaluated immunoglobulin, n= 370 (5 studies evaluated CLL patients) Descriptive statistics: Age: NR Sex (male/female): NR	Methodological quality of studies (assessed using RoB Cochrane tool) according to the authors: 13/22 studies had low or unclear risk of bias and the 9/22 had high risk in the domain blinding (not	Boughton et al. Chapel et al. Cooperative CLL Dagneu et al. Drayson et al. Gamm et al. Chapel et al. Gregersen et al. Griffiths et al. Hata et al. McQuilten et al. Molica et al.

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	- prophylactic IV immunoglobulin (IVIg) or subcutaneous immunoglobulin (SCIg), prophylactic antibiotic Exclusion criteria: - Pts. who had undergone allogeneic stem cell transplantation			Stage: NR OS: All-cause mortality (2 trials, n = 164): RR: 1.35 (95% CI: 0.57 - 3.18) p = 0.62, I² = 0% CDI (5 trials, n = 267) Risk reduction of CDI by 28% RR: 0.7 (95% CI: 0.54 - 0.96) p = 0.06, I² = 56% AEs (3 trials, n= 205): RR: 2.23 (95% CI: 1.67 - 2.99) p = 0.40, I² = 0%	overall high risk). Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): Moderate	Musto et al. Musto and Carotenut.Oken et al. 1996 Puig et al. Stadtmauer et al. Stadtmauer et al. Bastidas et al. Teh et al.

2.34 Bewertung der Evidenz nach GRADE (Immunglobulin- Substitution)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.1:

Bei rezidivierenden Infektionen **kann** prophylaktisch die Immunglobulin- Substitution bei Patient*innen mit IgG <4 g/L mit IgG 0,2 bis 0,4 g/kg KG aufgrund eines sekundären Immundefekts angeboten werden.

Literaturreferenzen: [\[25\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	/	/	/	-2 (few pts./ events; very large confidence interval including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 SR/MA	Infection Rate	/	/	/	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR/MA	Safety (adverse events)	-1 (no blinding possible)	/	/	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.35 Covid-19 Impfung– Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.4:

Alle CLL Patient*innen **sollten** gegen COVID-19 geimpft werden und die erforderlichen Booster-Impfungen sollten mindestens einmal im Jahr erfolgen. Gemäß RKI/STIKO Empfehlung sollte ein Abstand zur letzten Infektion eingehalten werden.

Literaturreferenzen: [\[26\]](#)

Referenz/ Studytyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
Piechotta 2022 SR	RCTs and prospective cohort studies: - Included studies conducted between December 2020 and October 2021 - Web of Science Core	39/57 studies included a control group: A: pts. with HM and full primary immunization with SARS-CoV-2 vaccine B: healthy volunteers (15), healthy health care workers (12), age-matched or –	SARS-CoV-2 infection Hospitalization OS AEs (any AEs and serious AEs)	57 studies reporting on outcomes: Descriptive statistics: - Age: NR - Sex (male/female): NR - Stage: NR SARS-CoV-2 infection (19 studies, n= 3277)	Methodological quality of studies (assessed using the the currently developed RoB-OPS tool and for prioritized outcomes the GRADE approach)	Ram 2021 Ramasamy 2021 Crombie 2021 Addeo 2021 Avivi 2021 Soledad 2021 Ghady 2021 Del Poeta 2021 Ghione 2021 Stampfer 2021

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	collection, WHO COVID-19 Global literature, Cochrane COVID-19 Study Register Inclusion criteria: • RCTs and prospective cohort studies • Adult participants • Diagnosis of HM • Pts. who completed vaccination schedules with one	compatible cohorts (3), age- and sex-matched HCW (2, solid tumor cohort (1), non-vaccinated COVID-19 positive MM patient cohort + full primary immunization with SARS-CoV-2 vaccine 18/57 studies had no control group A: full primary immunization with SARS-CoV-2 vaccine 5 different vaccines examined in included studies (in		participants with HM): Event rate: 0 - 11.9% COVID-19 related OS (6 studies, n = 1228): Event rate: 0 - 0.5% COVID-19 related hospitalization (6 studies, n = 382): Event rate: 0 - 2.8% AEs Any AEs: at least one event (6 studies, n = 853): 0 - 50.9% vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) (3 studies, n=208): 0 - 2.6% (at least one event)	according to the authors: Effectiveness outcomes (24 judgements): RoB mainly moderate and high Immunogenicity outcomes (60 judgements): majority was moderate RoB (36) Safety outcomes (21 judgements): mainly moderate and high RoB Effectiveness, immunogenicity and safety of vaccination (with GRADE):	Ehmsen 2021 Eifer 2021 Gavriatopoulou 2021 Benjamini 2021 Maneikis 2021 Jurgens 2021 Cohen 2021 Lim 2021 Madhumita 2021 Greenberger 2021 Gurion 2021 Marchesi 2021 Mona 2021 Perry 2021 Bergmann 2021 Tadmor 2021 Fox 2021 Tzarfati 2021

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	or more of the COVID-19 vaccines that have been authorized for use in the European Union (mRNA-based vaccines, Vector-based vaccines, Inactivated vaccines) Exclusion criteria: Abstract not available in English	various combinations): Comirnaty®, Spikevax®, Vaxzevria®, COVID-19 Vaccine Janssen®, and BBIBP-CorV		anaphylactic or systemic allergic reactions (3 studies, n = 761): 0 - 1.3% (at least one event) Serious AEs (4 studies, n = 901): 0 - 7.5% (at least one event)	low or very low certainty RoB.” Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): moderate- high	Aleman 2021 Attolico 2021 Bitoun 2021 Mairhofer 2021 Lockmer 2021 Canti 2021 Marasco 2021 Cattaneo 2021 McKenzie 2021 Chan 2021 Chiarucci 2021 Molica 2021 Peeters 2021 Fendler 2021 Zeng 2021 Pinana 2021 Yeshurun 2021 Shen 2021

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	- No full primary vaccination schedule - Small sample size (<20) - Mixed cohort and data for fully vaccinated HM not separately reported					Rahav 2021 Figueriedo 2021 Redjoul 2021 Tamari 2021 Reimann 2021 Sherman 2021 Kozak 2021 Lindemann 2021 Shem-Tov 2021 Schiller 2021 Salvini 2021

2.36 Bewertung der Evidenz: Covid-19 Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.4:

Alle CLL Patient*innen **sollten** gegen COVID-19 geimpft werden und die erforderlichen Booster-Impfungen sollten mindestens einmal im Jahr erfolgen. Gemäß RKI/STIKO Empfehlung sollte ein Abstand zur letzten Infektion eingehalten werden.

Literaturreferenzen: [\[26\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall Survival	-1 (serious limitations in the included studies of the review)	/	-1 (very short observation period in the studies)	-1 (few events, no pooling possible)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
High	1 SR/MA	SARS-CoV-2 infection	-1 (serious limitations in the included studies of the review)	/	-1 (very short observation period in the studies)	/	/	⊕⊕⊕⊕ Low
High	1 SR/MA	Safety	-1 (serious limitations in the included studies of the review)	/	/	-1 (few events, no pooling possible)	/	⊕⊕⊕⊕ Low
High	1 SR/MA	Hospitalization	-1 (serious limitations in the included studies of the review)	/	-1 (very short observation period in the studies)	-1 (few events, no pooling possible)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.37 Influenza Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.5:

Alle Patient*innen mit CLL **sollten** jährlich zwischen September und Dezember gegen Influenza geimpft werden.

Literaturreferenzen: [\[27\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Villa 2013 RCT	N= 40 pts with haematological malignancies Median Age (range): A: 57 (24-69); B: 49 (23-68) Stage: NR Inclusion criteria: - patients with lymphoid disorders receiving active therapy (adults only), - patients not on active treatment were eligible if treatment had been completed within the last 3 months, or within 1 year after ASCT, NHL, HL, MM, CLL Exclusion criteria:	A: H1N1 influenza (two doses) B: H1N1 influenza (one dose)	AEs (erythema, fever, myalgia, fatigue, headache) Antibody response	AEs: - Erythema: A: 3 of 20 B: 1 of 20 - Fever: A: 2 of 20 B: 1 of 20 - Myalgia: A: 18 of 20 B: 12 of 20 - Fatigue: A: 3 of 20 B: 4 of 20	Study Duration: November 2009 – February 2010 Median Follow-up/data cutoff: NR ITT: NA Randomisation: Yes Blinding: No Funding: Toronto Public Health and Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (vaccine doses) Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	- reaction to influenza vaccine (life threatening), - previous laboratory confirmed pH1N1 infection, - contraindication to intramuscular injection, pregnancy, - immunoglobulin within the last 3 months			- Headache: A: 0 of 20 B: 0 of 20 Antibody response (seroprotection event rate at day 21): A: 15% B: 40% p= 0.077 Antibody response (seroprotection event rate at day 42): A: 40% B: 35% p= 0.744	

2.38 Bewertung der Evidenz: Influenza Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.5:

Alle Patient*innen mit CLL **sollten** jährlich zwischen September und Dezember gegen Influenza geimpft werden.

Literaturreferenzen: [\[27\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Antibody Response	/	/	-1 (not only CLL pts.)	-2 (very few pts. and events)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low
High	1 RCT	Safety (adverse events)	-1 (no blinding of pts./outcome assessors)	/	-1 (not only CLL pts.)	-2 (very few pts. and events)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.39 Pneumokokken Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.6:

Patient*innen, die nie gegen Pneumokokken geimpft wurden, **sollte** der konjugierte Impfstoff (PCV13) zuerst und der Polysaccharid-Impfstoff (PSV23) 8-12 Wochen später verabreicht werden. Sofern verfügbar, sollte der 20-valente konjugierte Impfstoff jedoch bevorzugt verwendet werden.

Literaturreferenzen: [28]

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Svensson 2018 RCT	N= 126 pts. Median Age (range): 69 (46–87) Stage: all clinical stages (Rai 0-IV) Inclusion criteria: - naïve CLL patients 18 years or older in all clinical stages Exclusion criteria: - previous vaccination with a pneumococcal vaccine within 5 years - symptomatic disease and/or intention to start treatment with chemotherapy and/or	A: 13-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV13), Prevenar13, B: 23-valent capsular polysaccharide vaccine (PPSV23), Pneumovax	Proportion of patients with positive immunological responses (one month and 6 months after vaccination) AEs Disease progression OPA (opsonophagocytic assay) geometric mean titers (GMTs) for each serotype (one month and 6 months after vaccination) comparison ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) geometric mean concentrations (GMCs) for each serotype measured one and six months after vaccination	AEs: No vaccine-related SAEs reported Any AE: 67 Disease progression: A: 5 pts. B: 2 pts. positive immunological response: 1 month: A: 25 pts. B: 14 pts. p = 0.034 6 months: A: 21 B: 11 OPA GMTs:	Study Duration: Enrollment of patients: 2013 to June 2015 Median Follow-up/ data cutoff: 1 month ITT: NA Randomisation: Yes Blinding: No Funding: By governmental research funds from the Stockholm county council, Uppsala county council and supported by the national Swedish CLL-group. This study was also supported by funding and study drug (Prevenar) supply by Pfizer. Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	monoclonal antibodies within one month • other active malignancy • allergic reaction to a vaccine in the past • neutropenia (absolute neutrophil count (ANC))ongoing infection • positive Direct Antiglobulin Test (DAT) • known previous or ongoing hemolysis			1 month after vaccination: elicited by PCV13 were higher than those elicited by PPSV23 for 10 of the 12 common serotypes plus serotype 6A and in other two no difference 6 months after vaccination: elicited by PCV13 were higher than those elicited by PPSV23 for 5 of the 12 common serotypes plus serotype 6A and for 7 other no difference ELISA geometric mean concentrations: 1 month:	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
				In PCV13 recipients higher than in PPSV23 recipients for 7 of the 12 common serotypes 6 months: 6 of the 12 common serotypes	

2.40 Bewertung der Evidenz: Pneumokokken Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.6:

Patient*innen, die nie gegen Pneumokokken geimpft wurden, **sollte** der konjugierte Impfstoff (PCV13) zuerst und der Polysaccharid-Impfstoff (PSV23) 8-12 Wochen später verabreicht werden. Sofern verfügbar, sollte der 20-valente konjugierte Impfstoff jedoch bevorzugt verwendet werden.

Literaturreferenzen: [\[28\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Immunological Response	/	/	-1 (indirect comparison of PCV13 vs. PSV23; PCV20 not described in this study)	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 RCT	Disease Progression	/	/	-1 (indirect comparison of PCV13 vs. PSV23; PCV20 not described in this study)	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 RCT	Safety (adverse events)	-1 (no blinding of pts./outcome assessors)	/	-1 (indirect comparison of PCV13 vs. PSV23; PCV20 not described in this study)	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊖ Very low

2.41 Varizella-Zoster Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.7:

Patient*innen mit CLL **sollten** aufgrund ihrer Immunschwäche nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung entsprechend mit Varizella-Zoster-Impfung (Totimpfstoff) geimpft werden.

Literaturreferenzen: [\[29\]](#), [\[30\]](#), [\[31\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Dagnew 2019 RCT	N= 569 (HM) Mean Age (SD): A: 58.8 (15.5); B: 57.8 (14.9) Stage: NR Inclusion criteria: - Patients with haematological malignancies 18 years and older - life expectancy of 12 months or longer - receiving or had just finished immunosuppressive cancer treatments - Eligible treatment: direct immunosuppressive cancer therapies or	A: Adjuvanted recombinant zoster vaccine (two doses) (n = 286) B: Placebo (n = 283)	Incidence of infection Safety: AEs (any grade), SAEs, Fatigue, Fever	Incidence of infection (12 months after last dose): A: 2 of 259 B: 14 of 256 AEs (within 30 days after vaccination): A: 47.3% (95% CI: 41.4 – 53.3) (134 of 283) B: 45.9% (128 of 279) (95% CI: 39.9 – 51.9)	Study Duration: March 1, 2013 – Sept. 10, 2015 Median Follow-up/data cutoff: NR ITT: No (PP) Randomisation: Yes Blinding: Yes Funding: Sponsored by GlaxoSmithKline Biologicals SA, which was involved in the study design, data collection, data analysis and interpretation, and writing the report

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	immunosuppressive therapies administered as part of cancer treatment or to avoid or treat complications of cancer treatment, Radiotherapy in combination with either chemotherapy or immunotherapy - Female participants of childbearing potential: adequate contraception from 30 days before vaccination until 2 months after dose two and had to have a negative pregnancy test on the days of both vaccinations Exclusion criteria: - were scheduled for haemopoietic stem cell transplantation during the study - had haemopoietic stem cell transplantation within 50 days before the first dose of study vaccine - HIV infection - used any investigational or non-registered product other than			SAE (within 30 days after vaccination): A: 6% (17 of 283) (95% CI: 3.5 – 9.4) B: 10.4% (29 of 279) (95% CI: 7.1 – 14.6) SAE (within 6 months after vaccination): A: 17.7% (50 of 283) (95% CI: 13.4 – 22.6) B: 21.5% (60 of 279) (95% CI: 16.8 – 26.8) SAE (12 months after last dose): A: 23.3% (66 of 283) (95% CI: 18.5 – 28.7) B: 29.4% (82 of 279)	Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	the study vaccine within 30 days preceding the first dose of study vaccine - planned use during the study period - had been vaccinated within the 12 months preceding the first dose of study vaccine - planned to be vaccinated during the study with a (non-study) vaccine against herpes zoster or varicella zoster virus - clinical history of a varicella zoster virus or herpes zoster episode within the 12 months preceding the first dose of study vaccine - history of any reaction or hypersensitivity likely to be exacerbated by any vaccine component - had received or planned to receive a live vaccine in the period starting 30 days before the first dose of study vaccine and ending 30 days after the last dose of study vaccine			(95% CI: 24.1 – 35.1) Fatigue: A: 162 of 279 B: 102 of 274 Fever: A: 10 of 283 B: 5 of 279	

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	had received or planned to receive a non-replicating vaccine within 8 days before or within 14 days after either dose of study vaccine				
Mullane 2013 RCT	N= 341 (80 with haematological malignancies) Mean Age (range): A: 64.3 (19-85); B: 61 (28-91) Stage: NR Inclusion criteria: - Immunocompromised patients ≥18 years (individuals with STM receiving chemotherapy, individuals with HM, HIV-infected individuals with a baseline CD4+ cell count ≤200 cells/mm, autologous or allogeneic HCT recipients) - at least a 1-year life expectancy - history of varicella or residence in a VZV-endemic area for ≥30 years	A: 4 doses of Zoster Vaccine (n = 61) B: 4 doses of placebo (n = 19)	OS (All-cause mortality) AEs (any grade) SAEs (with ≥ 1 SAE) Immune response to vaccination: GMFR (PBMC IFN-γ secretion measured by IFN-γ ELISPOT assay and VZV antibody measured by gpELISA)	OS: A: 4 of 61 B: 0 of 19 AEs (any grade): A: 53 of 61 B: 10 of 19 SAEs: A: 12 of 61 B: 1 of 19 GMFR (post-dose 4): NR IFN-γ ELISPOT: A: 26.2 (95% CI: 14.5 - 47.3)	Study Duration: November 2007 - January 2010 Median Follow-up/data cutoff: from first dose of vaccine through 28 days postdose 4 ITT: No (PP) Randomisation: Yes Blinding: Yes Funding: supported by Merck & Co., Inc Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	Exclusion criteria: - a history of hypersensitivity to ZVHT vaccine components - history of HZ within 1 year of enrollment - prior history of receipt of any VZV vaccine - were pregnant or expecting to conceive from the period of 2 weeks prior to vaccination through 6 months after the last vaccination - received, or were scheduled to receive, a live virus vaccine			B: 13.3 (95% CI: 4.4 - 40.4) gpELISA: A: 252.9 (95% CI: 182.9 - 349.6) B: 242.3 (95% CI: 133.4 - 440.1)	
Mullane 2019 RCT	N= 5286 pts. randomly assigned (2552 with HM) Mean age (SD): A: 61 (14.9); B: 61.4 (14.5) - Stage: NR Inclusion criteria: - aged 18 years or older - diagnosed with a solid tumor malignancy or hematological malignancy	A: four doses of VZV vaccine inactivated by γ irradiation B: placebo	Herpes zoster incidence OS (All-cause mortality - Death reported in safety population) Safety (AEs any grade, SAEs,	Herpes zoster incidence (mean of 1.74 years after final dose): A: 58 of 1277 B: 70 of 1275 OS: All-cause mortality: A: 35 of 1274	Study Duration: 2011-2017 Median Follow-up/data cutoff: until 28 days postdose 4 ITT: Yes Randomisation: Yes Blinding: Yes Funding: Merck & Co, Inc

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
	- not likely to undergo hematopoietic stem-cell transplantation - had to have a history of varicella infection (chickenpox) or be seropositive for antibodies to VZV - Patients with hematological malignancies who were aged 50 years or older and not in remission were eligible regardless of whether they were receiving chemotherapy Exclusion criteria: - history of herpes zoster within 1 year of enrolment - history or expected receipt of any VZV-containing vaccine - current or expected receipt of long-term (>4 weeks) antiviral prophylaxis against herpes simplex virus, VZV, or cytomegalovirus		headache, fatigue, fever)	B: 34 of 1274 Risk difference: 0.1% (95% CI: -1.2 - 1.4) AEs (any grade): A: 1030 of 1274 B: 911 of 1274 Risk difference: 1.3% (95% CI: -0.8 - 3.5) SAEs: A: 203 of 1274 B: 190 of 1274 Risk difference: 1.0% (95% CI: -1.8 - 3.8) Headache: A: 106 of 1274 B: 92 of 1274 Fatigue:	Other limitations: None

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
				A: 70 of 1274 B: 65 of 1274 Fever: A: 176 of 1274 B: 143 of 1274	

2.42 Bewertung der Evidenz: Varizella-Zoster Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.7:

Patient*innen mit CLL **sollten** aufgrund ihrer Immunschwäche nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung entsprechend mit Varizella-Zoster-Impfung (Totimpfstoff) geimpft werden.

Literaturreferenzen: [\[29\]](#), [\[30\]](#), [\[31\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	2 RCTs	Overall Survival	/	/	-1 (less than 80% CLL pts in all RCTs)	-1 (few events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	3 RCTs	Safety (adverse or serious adverse events)	/	/	-1 (less than 80% CLL pts in all RCTs)	/	More Adverse or Serious Adverse Events in the vaccine groups	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	2 RCTs	Incidence of infection	/	/	-1 (less than 80% CLL pts in all RCTs)	-1 (few events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

2.43 Hepatitis B Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.8:

Patient*innen mit CLL **sollten** aufgrund ihrer Immunschwäche gegen Hepatitis B geimpft werden. Sofern eine Immunisierung in der Vergangenheit erfolgt ist, **sollte** der Titer bestimmt werden und entsprechend aufgefrischt werden.

Literaturreferenzen: [\[32\]](#)

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Population	(Verglichene) Intervention(en)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Methodische Bemerkungen
Sodhi 2015 RCT	N= 234 (haematological malignancies) Median Age (range): A: 52 (0.45 - 85); B: 55 (2 to 78) Stage: NR Inclusion criteria: - patients of cancer who attended RCC from March 2011 to March 2013 - adults and children with both solid and hematological cancers - patients who were negative for HBV markers (HBsAg negative, anti-HBs negative, anti-HB core negative, HBV-DNA negative) received vaccine in two groups Exclusion criteria: - patients who had chronic liver disease with underlying hepatocellular carcinoma	A: three double doses of recombinant HB vaccine at 0, 1, and 3 weeks before chemotherapy (CT) and additional three double doses post CT. B: conventional recombinant HB vaccine (20 µg) at 0, 1, and 6 months	Incidence of infection (HBsAG positivity)	Incidence of infection (one year post-intervention): A: 5 of 98 B: 14 of 136	Study Duration: March 2011 – March 2013 Median Follow-up/data cutoff: One year post-intervention ITT: NA Randomisation: Yes Blinding: No Funding: NR Other limitations: No protocol or registration

2.44 Bewertung der Evidenz: Hepatitis B Impfung

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 9.8:

Patient*innen mit CLL **sollten** aufgrund ihrer Immunschwäche gegen Hepatitis B geimpft werden. Sofern eine Immunisierung in der Vergangenheit erfolgt ist, **sollte** der Titer bestimmt werden und entsprechend aufgefrischt werden.

Literaturreferenzen: [\[32\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 RCT	Incidence of Infection (HBsAG positivity)	-1 (unclear blinding, no protocol or pre-registration)	/	-1 (few pts. with indication CLL)	-1 (few pts./ events)	/	⊕⊕⊕⊕ Very low

2.45 Körperliche Aktivität– Systematische Übersichtsarbeit

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 10.7:

Patient*innen mit CLL **sollten** auf individuell angepasste bewegungstherapeutische Maßnahmen hingewiesen werden insbesondere um einer Fatigue entgegenzuwirken.

Literaturreferenzen: [\[33\]](#)

Referenz/Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichen e) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
Knips 2019 SR/ MA	RCTs searched in - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) - MEDLINE (1950 to January 30, 2018) - Conference proceedings of annual meetings (1990 to 2018) of the following societies: American Society of Hematology (ASH)	A: aerobic physical exercise in addition to standard care B: standard care alone	OS or mortality SAEs QoL Fatigue Physical performance (e.g. aerobic capacity, cardiovascular fitness) Anthropometric measurements (e.g. weight, body mass index)	18 studies (38 publications) included in the review (N = 1892) Descriptive statistics: Age: 18 years and over Sex (male/female): NR Stage: NR Results: OS/ mortality (6 studies, n = 1172) RR: 1.10 (0.79 – 1.52) p = 0.59 no difference	Methodological quality of studies (assessed using RoB Cochrane tool) according to the authors: "Overall, the risks of bias were unclear. In the included studies, blinding of participants as well as blinding of physicians in the	Alibhai 2014 Baumann 2010 Bryant 2018 Chang 2008 Coleman 2003 Coleman 2012 Courneya 2009 Cunningham 1986 DeFor 2007 Furzer 2016 Jacobsen 2014 Jarden 2016 Kim 2006 Knols 2011 Mello 2003 Persoon 2017 Streckmann 2014

Referenz/Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichen e) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	(2011 to 2017); American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2011 to 2018);European Hematology Association (2011 to 2018) Databases of ongoing trials: meta-register of controlled trials (original SR); ISRCTN, EU clinical trials			SAEs (6 studies, n = 435):RR: 1.39 (0.94 – 2.06) p = 0.10 no difference QoL (8 studies, n = 1259):SMD: 0.11 (-0.03 – 0.24)no difference Other relevant outcomes:QoL subscale physical functioning (8 studies, n = 1329): SMD: 0.15 (-0.01 – 0.32) I² = 48%no difference	context of physical exercise was impossible." Overall confidence in results of SR (AMSTAR-2): high	Wiskemann 2015

Referenz/Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichen e) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	register, clinicaltrials.gov (up to July 01, 2018, update only) - Handsearching of references Inclusion criteria: ≥ 18 years - confirmed diagnoses of haematological malignancies - studies that evaluated the response of the			QoL subscale depression (6 studies, n = 445): SMD: 0.19 (0.0 – 0.38) $I^2 = 0\%$small effect favouring exercise QoL subscale anxiety (6 studies, n = 445) SMD: 0.03 (-0.30 – 0.36) $I^2 = 63\%$no difference Fatigue (9 studies, n = 826): SMD: 0.31 (0.13 – 0.48)		

Referenz/Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichen e) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	participant to aerobic exercise - studies with exercise interventions such as moderate cycling, walking, Nordic walking, running, swimming and other related forms of sport - studies that analysed further physical exercise programmes, such as			$I^2 = 31\%$ effect favouring exercise Physical performance (13 studies): different outcome definitions did not allow for pooling data, results of each trial reported in SR Anthropometric measurements: body weight (3 studies, n = 964): MD: 0.44 kg (-1.94 – 2.82)		

Referenz/Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichen e) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	moderate strength training in addition to the aerobic exercise programme Exclusion criteria: • < 80% of participants with haematological malignancies • yoga, tai chi chuan, qigong and similar types of exercise • studies solely exploring			$p = 0.72$, $I^2 = 0\%$no difference lean body mass (3 studies, $n = 290$): MD: 1.26 kg (-1.22 - 3.74) $p = 0.69$, $I^2 = 0\%$no difference		

Referenz/Studientyp	Untersuchte Studien	(Verglichen e) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	Untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	Methodische Bemerkungen	Literaturbelege/eingeschlossene Publikationen
	the influence of strength training studies assessing outcomes without any clinical impact					

2.46 Bewertung der Evidenz: Körperliche Aktivität

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 10.7:

Patient*innen mit CLL **sollten** auf individuell angepasste bewegungstherapeutische Maßnahmen hingewiesen werden insbesondere um einer Fatigue entgegenzuwirken.

Literaturreferenzen: [\[33\]](#)

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Overall survival	/	/	/	-2 (few pts and events, large confidence interval including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low
High	1 SR/MA	Quality of life	-1 (blinding not possible)	/	/	-1 (large confidence interval including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

Startpunkt der Bewertung	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
High	1 SR/MA	Safety	-1 (blinding not possible)	/	/	-2 (few pts. and events, very large confidence interval including effects in both directions)	/	⊕⊕⊕⊖ Very low
High	1 SR/MA	Fatigue	-1 (blinding not possible)	/	/	/	/	⊕⊕⊕⊖ Moderate
High	1 SR/MA	Depression	-1 (blinding not possible)	/	/	-1 (few pts and events)	/	⊕⊕⊕⊖ Low

3 Nutzenbewertungsverfahren des G-BA/IQWiG

3.1 Nutzenbewertung A20-104: Acalabrutinib (Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie; ELEVATE-TN trial)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.5:

Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.

Empfehlung 4.3:

Patient*innen mit CLL **sollen** in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.

Empfehlung 4.4:

Patient*innen mit CLL **sollten** unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.

Empfehlung 4.6:

CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome **sollten** bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.

<u>Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie)</u>			
Wirkstoff	Acalabrutinib	Handelsname	Calquence
Pharmazeutischer Unternehmer	AstraZeneca GmbH	Beschlussdatum	03.06.2021
Anwendungsgebiet	chronisch lymphatische Leukämie		

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	ist nicht belegt
ZVT	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)					
B	Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die	↔	↓	↔	↑	Anhaltspunkt: gering

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbi­diät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	Nachteil in der Symptomskala Diarrhö	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	Vorteile in den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sowie im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen UEs	
ZVT	Bendamustin in Kombination mit RituximaboderChlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab					
C	Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	ist nicht belegt
ZVT	Ibrutinib					

↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifkanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib + Obinutuzumab: Calquence in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patient*innengruppen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib + Obinutuzumab: Calquence in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patient*innengruppen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation (Patient*innen, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) der Studie ELEVATE-TN vor (Acalabrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab).

In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Acalabrutinib + Obinutuzumab.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE überwiegend Vorteile für Acalabrutinib + Obinutuzumab.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Acalabrutinib + Obinutuzumab festgestellt.

A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination With Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated CLL (NCT02475681)					
Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
ELEVATE-TNACE-CL-007	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 single-blind study	Treatment-naive with Stage 1-4 and ECOG 0-2 Chronic Lymphocytic Leukemia	1. Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab (N=179) ¹ 2. Acalabrutinib Monotherapy (N=179) ² 3. Acalabrutinib Monotherapy (non FCR) (N=103) ³ 4. Acalaburtinib + Obinutuzumab (non FCR) (N=95) ⁴	1. Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil (N=177) ⁵ 2. Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) (N=99) ⁶	• Primary: Progression-free survival • Secondary: Objective response rate • Secondary: Time to next treatment • Secondary: Adverse events, Serious adverse events • Secondary: Overall survival
Levels of Evidence					
GRADE	⊕⊕⊕⊖ ^a	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.			
1: Obinutuzumab IV infusions will be administered over a total of 6 treatment cycles. ACP-196 will be orally administered starting on Cycle 1 Day 1. Daily administration of ACP-196 will continue until disease progression or unacceptable toxicity.; 2: Acalabrutinib will be orally administered on Cycle 1 Day 1 until disease progression or unacceptable toxicity.; 3: Acalabrutinib will be orally administered to patients that are unsuitable for Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) treatment on					

A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination With Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated CLL ([NCT02475681](#))

Cycle 1 Day 1 until disease progression or unacceptable toxicity; 4: Obinutuzumab IV infusions will be administered to patients that are unsuitable for Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) over a total of 6 treatment cycles. ACP-196 will be orally administered starting on Cycle 1 Day 1. Daily administration of ACP-196 will continue until disease progression or unacceptable toxicity.; 5: Obinutuzumab IV infusions will be administered over a total of 6 treatment cycles. Chlorambucil will be orally administered on Days 1 and 15 of Cycles 1 through 6.; 6: Obinutuzumab IV infusions will be administered to patients that are unsuitable for Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) treatment over a total of 6 treatment cycles. Chlorambucil will be orally administered on Days 1 and 15 of Cycles 1 through 6.

a: Open Label Study

Outcome	Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
Acalabrutinib-obinutuzumab versus chlorambucil-obinutuzmab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial.: Sharman, JP 2020. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial.. ; 395 (10232); 1278-1291*							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=179	[;]	N=177	[;]	HR 0.47 [0.21; 1.06]; p=0.0577		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=179	[;]	N=177	22.6 [20.2; 27.6]	HR 0.1 [0.06; 0.17]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
Age							
<65	N=35		N=24		HR 0.02 [0; 0.17]		
≥65	N=144		N=153		HR 0.13 [0.07; 0.23]		
Bulky disease							
<5 cm	N=131		N=116		HR 0.12 [0.06; 0.24]		
≥5 cm	N=46		N=55		HR 0.07 [0.02; 0.19]		
Complex karyotype							
No	N=126		N=121		HR 0.11 [0.05; 0.21]		
Yes	N=29		N=32		HR 0.09 [0.03; 0.29]		

Outcome	Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
del(11)(q22-3)							
No	N=148		N=143		HR 0.1 [0.05; 0.2]		
Yes	N=31		N=33		HR 0.09 [0.03; 0.26]		
del(17)(p13,1) and TP53 mutation							
No	N=166		N=165		HR 0.1 [0.05; 0.18]		
Yes	N=13		N=12		HR 0.02 [0; 0.24]		
del(17)(p13,1) and/or TP53 mutation							
No	N=154		N=152		HR 0.1 [0.05; 0.18]		
Yes	N=25		N=25		HR 0.1 [0.03; 0.34]		

Outcome	Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
del(17)(p13,1) or TP53 mutation							
No	N=154		N=152		HR 0.1 [0.05; 0.18]		
Yes	N=25		N=25		HR 0.1 [0.03; 0.34]		
ECOG-PS							
0-1	N=169		N=168		HR 0.09 [0.05; 0.17]		
2	N=10	[;]	N=9		HR 0.16 [0.03; 0.79]		
Immunoglobulin heavy-chain variable gene mutation status							
Mutated	N=74		N=59		HR 0.15 [0.04; 0.52]		
Unmutated	N=103		N=116		HR 0.08 [0.04; 0.16]		

Outcome	Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
Rai stage							
0-II	N=93		N=99		HR 0.04 [0.01 ; 0.12]		
III-IV	N=86		N=78		HR 0.18 [0.09; 0.35]		
Sex							
Female	N=68		N=71		HR 0.12 [0.05; 0.29]		
Male	N=111		N=106		HR 0.09 [0.04; 0.18]		
ORR - TuDD	N=179	168 (93.85%)	N=177	139 (78.53%)	RR 0.83 [0.77; 0.91]; p=0.0000		⊕⊕⊕⊖
AE (Any)	N=178	171 (96.07%)	N=169	167 (98.82%)	RR 0.97 [0.94; 1.006]; p=0.1038		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
AE (CTCAE ≥3)	N=178	125 (70.22%)	N=169	118 (69.82%)	RR 1.01 [0.876; 1.154]; p=0.9349		⊕⊕⊕⊖
AE-D (Any)	N=178	4 (2.25%)	N=169	11 (6.51%)	RR 0.35 [0.112; 1.063]; p=0.0639		⊕⊕⊕⊖
AE-Disc (Any)	N=178	20 (11.24%)	N=169	25 (14.79%)	RR 0.76 [0.439; 1.315]; p=0.3262		⊕⊕⊕⊖
SAE (Any)	N=178	69 (38.76%)	N=169	37 (21.89%)	RR 1.77 [1.261; 2.486]; p=0.0010		⊕⊕⊕⊖
SAE (CTCAE ≥3)	N=178	58 (32.58%)	N=169	33 (19.53%)	RR 1.67 [1.15; 2.421]; p=0.0070		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Acalaburtinib + Obinutuzumab (non FCR) N=95		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
Modul 4 der Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®): AstraZeneca GmbH 2020. Modul 4 der Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®). **							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=99		N=95		HR 0.46 [0.14; 1.31]; p=0.1511		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=99		N=95	23.2 [19.4; 27.8]	HR 0.15 [0.08; 0.29]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=99		N=95		HR 1.54 [0.87; 2.79]; p=0.143		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=95		N=95		HR 1.15 [0.66; 2.04]; p=0.627		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=99	11.1 [3.7;]	N=95	17.5 [6.7;]	HR 1.33 [0.86; 2.09]; p=0.207		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=95		N=99		HR 1.36 [0.82; 2.27]; p=0.241		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}

Outcome	Acalaburtinib + Obinutuzumab (non FCR) N=95		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=95	22.3 [4.8;]	N=99		HR 1.25 [0.78; 2.05]; p=0.366		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=95		N=99		HR 1.1 [0.62; 2.01]; p=0.747		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=99	33.2 [22.1;]	N=95	33.1 [12;]	HR 0.79 [0.48; 1.31]; p=0.359		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=99	16.7 [11.1; 33.3]	N=95		HR 2.67 [1.53; 4.95]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EQ-5D (VAS) - TTC	N=99		N=95		HR 0.85 [0.48; 1.52]; p=0.581		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
GFS (FACIT)	N=95		N=95		HR 1.18 [0.63; 2.26]; p=0.620		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
TTNT - TTE	N=99		N=95		HR 0.16 [0.06; 0.34]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Acalaburtinib + Obinutuzumab (non FCR) N=95		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTD	N=99	11.1 [3.1;]	N=95	16.6 [4.6;]	HR 1.11 [0.72; 1.72]; p=0.650		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=99		N=95		HR 1.69 [0.86; 3.49]; p=0.134		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTD	N=99	33.2 [27.6;]	N=95		HR 1.01 [0.6; 1.73]; p=0.975		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=99	5.7 [2.8;]	N=95	16.8 [5.7;]	HR 1.33 [0.86; 2.09]; p=0.208		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=99		N=95	28.1 [16.8;]	HR 1.08 [0.66; 1.79]; p=0.775		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTD	N=99	16.7 [4.7;]	N=95	28.1 [11;]	HR 1.3 [0.82; 2.07]; p=0.277		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}

Outcome	Acalaburtinib + Obinutuzumab (non FCR) N=95		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
AE (Any) - TTE	N=99	0.2 [0.1; 0.3]	N=91	0 [;]	HR 0.49 [0.37; 0.66]; p=0.0002		⊕⊕⊕⊕ ^d
Age							
≥65	N=89			[;]	HR 0.95 [0.58; 1.59]; p=0.8553		
<65	N=10			1.2 [1; NR]	HR 0.15 [0.02; 0.76]; p=0.0226		
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=99	2.9 [1.8; 5.6]	N=91	0.5 [0.3; 1.1]	HR 0.49 [0.34; 0.69]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^d
AE-Disc (Any) - TTE	N=99		N=91		HR 0.39 [0.18; 0.81]; p=0.0114		⊕⊕⊕⊕ ^d
Del11q							

Outcome	Acalaburtinib + Obinutuzumab (non FCR) N=95		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
no	N=18		N=15		HR 0.54 [0.23; 1.19]; p=0.1280		
yes	N=81		N=76		HR 0.07 [0.0001; 0.5]; p=0.0019		
SAE (Any) - TTE	N=99	25.7 [14.8;]	N=91		HR 1.06 [0.6; 1.89]; p=0.8484		⊕⊕⊕⊕ ^d

*Database cutoff: 07.02.2019**Database cutoff: not reported

a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression); b: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patient*innen (> 10 %); c: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; d: potenziell informative Zensierung

AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; GFS: Global Fatigue Score (FACIT); Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTD: Time to Deterioration ; TTE: Time To Event ; TTNT: Time To Next Treatment; TuDD: Time to Definitive Deterioration ; VAS: Visual Analogue Scale

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib + Obinutuzumab: Calquence in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patient*innengruppen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patient*innengruppe c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

3.2 Nutzenbewertung A20-105: Acalabrutinib (nach mind. 1 Vorbehandlung, Krankheitsrezidiv, ASCEND trial)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.4:

Als Rezidivtherapie **sollen** die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.

Empfehlung 5.6:

Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.

Acalabrutinib (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung)

Wirkstoff	Acalabrutinib	Handelsname	Calquence
Pharmazeutischer Unternehmer	AstraZeneca GmbH	Beschlussdatum	05.08.2021
Anwendungsgebiet	Chronisch lymphatische Leukämie		

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vorteile und ein Nachteil bei spezifischen	ist nicht belegt

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt				unerwünschten Ereignissen.	
ZVT	eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR), Venetoclax in Kombination mit Rituximab und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR); unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Eigenschaften der					

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie					
B	Erwachsene Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	ist nicht belegt
ZVT	eine patientenindividuelle					

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Therapie unter Auswahl von Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR), Venetoclax in Kombination mit Rituximab und Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR); unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie					
C	Erwachsene Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer	↔ Kein für die Nutzenbewertung	↔ Kein für die Nutzenbewertung	↔ Kein für die Nutzenbewertung	↑ Vorteile in den Endpunkten	Anhaltspunkt: beträchtlich

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Vorthherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	relevanter Unterschied.	relevanter Unterschied.	relevanter Unterschied.	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen	
ZVT	Ë— IbrutiniboderË— Idelalisib in Kombination mit RituximaboderË— Best-Supportive-Care (nur für Patient*innen, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat)					
D	Erwachsene Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vorthapien, für die	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↓ Nachteile in den Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Schlaflosigkeit,	↓ Nachteil in der Funktionsskala physische Funktion	↑ Vorteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte	Anhaltspunkt: gering

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt.		Vorteil in der Symptomskala Übelkeit/Erbrechen		Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen	
ZVT	Es—eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR), Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR), Ibrutinib in Kombination mit BR					

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	und Best-Supportive-Careunter Berücksichtigung der molekularzytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie					
E	Erwachsene Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	n.b. Es liegen keine bewertbaren Daten vor.	ist nicht belegt

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	geeignete Therapie darstellt					
ZVT	Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Ibrutinib, Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Venetoclax in Kombination mit Rituximab, Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR), Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR), Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR), Ibrutinib in Kombination mit BR und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der molekularen zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des					

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Calquence mit dem Wirkstoff Acalabrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientenpopulationen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit chronischer CLL nach mindestens zwei Vortherapien

Patient*innenpopulation a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),

- Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
- Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
- Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR);

a1) Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Für Patient*innen nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten einer Teilpopulation (Patient*innen nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist) der Studie ASCEND herangezogen (Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab).

Für das Gesamtüberleben, die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen lässt sich insgesamt weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects With R/R Chronic Lymphocytic Leukemia ([NCT02970318](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
ASCENDACE-CL-309	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 single-blind study	Pretreated with Stage 3-4 and ECOG 0-2 Chronic Lymphocytic Leukemia for 2nd Line, 3rd Line or >3rd Line treatment	Acalabrutinib (ACP-196) (N=155) ¹	Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine (N=155) ²	• Primary: Progression-free survival • Secondary: 2. Overall response rate • Secondary: 3. Overall survival

A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects With R/R Chronic Lymphocytic Leukemia ([NCT02970318](#))

- Secondary: 4. Patient reported outcomes
- Secondary: 5. Duration of response
- Secondary: 6. Time to next treatment

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊕⊕⊖ ^a	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
--------------	-------------------	---

1: Acalabrutinib (ACP-196) Monotherapy; 2: Investigator's Choice of Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine

a: Open Label Study

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155	Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155	Effect Estimate		GRADE
---------	-------------------------------	---	-----------------	--	-------

Modul 4 der Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®): [AstraZeneca GmbH 2020. Modul 4 der Nutzenbewertung von Acalabrutinib \(Calquence®\).](#) *

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event ¹	N=35	[;]	N=36	[;]	HR 0.92 [0.26; 3.17]; p=0.8993		⊕⊕⊕⊕
OS - Time To Event ²	N=120	[;]	N=119	[;]	HR 0.75 [0.38; 1.44]; p=0.3855		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ¹	N=35	[;]	N=36	16.9 [11.6;]	HR 0.19 [0.04; 0.63]; p=0.0069		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event ²	N=120	[;]	N=119	15.8 [13.9; 17.1]	HR 0.34 [0.2; 0.54]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ^{1,3}	N=35	1.9 [1; 3.7]	N=36	1.9 [1.1;]	HR 0.79 [0.41; 1.52]; p=0.4948		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ^{2,4}	N=35	1.1 [1; 3]	N=36	1.9 [1.1; 2.8]	HR 0.91 [0.50; 1.69]; p=0.8051		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ^{1,3}	N=120	3.8 [2.8;]	N=119	4.8 [3.2;]	HR 0.88 [0.60; 1.28]; p=0.5083		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ^{2,4}	N=120	2.3 [1.9; 3.7]	N=119	2.8 [1.9; 3.6]	HR 1.09 [0.78; 1.52]; p=0.5938		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
EQ-5D (VAS) - TTC ^{1,5}	N=35	[;]	N=36	[;]	HR 0.41 [0.13; 1.12]; p=0.0823		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ^{2,6}	N=35	[;]	N=36	[;]	HR 0.45 [0.16; 1.19]; p=0.1087		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ^{1,5}	N=120	[;]	N=119	[;]	HR 0.84 [0.56; 1.26]; p=0.3847		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) - TTC ^{2,6}	N=120	5.8 [2.8;]	N=119	4.7 [2.8;]	HR 0.95 [0.65; 1.39]; p=0.7744		⊕⊕⊕⊕
FACT (GFS) - TTC ^{1,7}	N=35	1.1 [1; 2.9]	N=36	1.1 [1; 2.8]	HR 1.11 [0.61; 2.00]; p=0.7021		⊕⊕⊕⊕
FACT (GFS) - TTC ^{2,7}	N=120	1.9 [1.2; 2.8]	N=119	1.9 [1.1; 2.1]	HR 1.33 [0.98; 1.82]; p=0.0743		⊕⊕⊕⊕
FACT (GFS) - TTC ^{1,8}	N=35	[;]	N=36	[;]	HR 0.83 [0.3; 2.22]; p=0.7048		⊕⊕⊕⊕
FACT (GFS) - TTC ^{2,8}	N=120	11.1 [3.7; 12.5]	N=119	7.2 [;]	HR 1.18 [0.78; 1.79]; p=0.4495		⊕⊕⊕⊕
*Database cutoff: 01.12.2020							

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155	Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155	Effect Estimate		GRADE
1: Chemo-Immuntherapie-geeignet; 2: Chemo-Immuntherapie-ungeeignet; 3: MCID: Verbesserung um ≥ 10 ; 4: MCID: Verbesserung um ≥ 7 ; 5: MCID: Verschlechterung um ≥ 10 ; 6: MCID: Verschlechterung um ≥ 7 ; 7: MCID: Verbesserung um ≥ 3 ; 8: MCID: Verschlechterung um > 3					
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; GFS: Global Fatigue Score; MCID: Minimal Clinically Important Difference; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; TTC: Time To Change ; VAS: Visual Analogue Scale					

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
Modul 4 der Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®): AstraZeneca GmbH 2020. Modul 4 der Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®). *							
Continuous Outcomes							
EQ-5D (VAS) ¹	N=28	3.24 (6.063)	N=29	-4.48 (5.846)	MD 7.71 [0.653; 14.768]; p=0.0329		⊕⊕⊕⊕
EQ-5D (VAS) ²	N=112	0.51 (1.676)	N=100	0.22 (1.726)	MD 0.29 [-3.166; 3.745]; p=0.8690		⊕⊕⊕⊕
*Database cutoff: 01.12.2020							
1: Chemo-Immuntherapie-geeignet; 2: Chemo-Immuntherapie-ungeeignet							

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155	Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155	Effect Estimate		GRADE
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; VAS: Visual Analogue Scale					

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Calquence mit dem Wirkstoff Acalabrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patient*innenpopulationen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit chronischer CLL nach mindestens zwei Vortherapien

Patient*innenpopulation a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
 - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR);

a2) Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Für Patient*innen nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen keine verwertbaren Angaben vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Calquence mit dem Wirkstoff Acalabrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patient*innenpopulationen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit chronischer CLL nach mindestens zwei Vortherapien

Patient*innenpopulation b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Ibrutinib

oder

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab

oder

- Best-Supportive-Care (nur für Patient*innen, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib in Kombination mit Rituximab versagt hat)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation (Patient*innen nach einer Vortherapie, für die eine Chemo-Immuntherapie nicht angezeigt ist) der Studie ASCEND vor (Acalabrutinib vs. Idelalisib + Rituximab).

In Bezug auf das Gesamtüberleben wie für Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegt insgesamt ein Vorteil für Acalabrutinib vor, der eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Idelalisib + Rituximab darstellt.

Unsicherheiten verleihen für die relevante Teilpopulation bezüglich der Eignung der Chemo-Immuntherapie.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Das Studiendesign der Studie ASCEND (NCT02970318) ist unter [Population A](#) beschrieben.

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
3. Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®): IQWiG 2021. 3. Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®). *							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=73		N=88		HR 0.97 [0.47; 1.98]; p=0.929		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=73		N=88		HR 1.92 [1.09; 3.45]; p=0.026		⊕⊕⊕⊖ ^a

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=73		N=88		HR 0.49 [0.27; 0.87]; p=0.017		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=73	3.7 [2; 4.8]	N=88		HR 1.85 [1.17; 2.96]; p=0.009		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=73		N=88		HR 0.65 [0.35; 1.17]; p=0.156		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=73		N=88		HR 0.67 [0.37; 1.21]; p=0.188		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=73		N=88		HR 1.33 [0.75; 2.38]; p=0.332		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=73	11.2 [2.9;]	N=88		HR 1.99 [1.17; 3.46]; p=0.011		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=73		N=88		HR 0.99 [0.51; 1.87]; p=0.954		⊕⊕⊕⊕ ^a
EQ-5D (VAS) - TTSD	N=73		N=88		HR 1.05 [0.6; 1.85]; p=0.849		⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
GFS (FACIT)	N=73		N=88		HR 1.27 [0.66; 2.43]; p=0.475		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=73	16.8 [2.9;]	N=88	8.4 [2.8;]	HR 0.97 [0.61; 1.53]; p=0.894		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=73	16.9 [5.7;]	N=88		HR 1.22 [0.72; 2.09]; p=0.451		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC	N=73	6.0 [2.8;]	N=88	11.0 [3.7;]	HR 1.06 [0.67; 1.68]; p=0.814		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=73	4.8 [2.8;]	N=88	9.0 [2.8; 16.9]	HR 1.13 [0.73; 1.75]; p=0.606		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=73		N=88		HR 2.01 [1.02; 4.13]; p=0.045		⊕⊕⊕⊖ ^a
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTD	N=73	16.8 [5.6;]	N=88		HR 1.12 [0.67; 1.9]; p=0.665		⊕⊕⊕⊖ ^a

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
AE (Any)	N=73	70 (95.89%)	N=88	83 (94.32%)	RR 1.02 [0.948; 1.09]; p=0.6429		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=73	10.2 [2.8; 19.1]	N=88	1.9 [1; 2.8]	HR 0.45 [0.3; 0.67]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE-Disc (Any) - TTE	N=73		N=88	1.9 [1; 2.8]	HR 0.19 [0.1; 0.34]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b
Rai stage							
0-II	N=41		N=48	9.7 [5.5; 15.2]	HR 0.1 [0.03; 0.25]; p<0.001		
III-IV	N=32		N=39	15.4 [8.7; NR]	HR 0.39 [0.17; 0.85]; p=0.017		
AESI - TTE¹	N=73		N=88		HR 1.36 [0.54; 3.58]; p=0.514		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE²	N=73		N=88		HR 0.48 [0.23; 0.98]; p=0.046		⊕⊕⊕⊕ ^b

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
AESI - TTE ³	N=73		N=88		HR 1.01 [0.22; 5.2]; p=0.991		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AESI - TTE ⁴	N=73		N=88		HR 3.16 [1.26; 8.98]; p=0.014		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ⁵	N=73		N=88		HR 0.55 [0.32; 0.91]; p=0.023		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ⁶	N=73		N=88		HR 0.2 [0.07; 0.49]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ⁷	N=73		N=88		HR 0.23 [0.08; 0.59]; p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^b
SAE (Any) - TTE	N=73		N=88	10.5 [6.8;]	HR 0.54 [0.32; 0.88]; p=0.014		⊕⊕⊕⊕ ^b
*Database cutoff: not reported							
1: Herzerkrankungen; 2: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE ≥3); 3: Blutungen; 4: Kopfschmerz; 5: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE ≥3); 6: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE ≥3); 7: Untersuchungen (CTCAE ≥3)							
a: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; c: breite Effektschätzer							

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155	Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155	Effect Estimate		GRADE
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; AESI: Adverse Events of Special Interest; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; GFS: Global Fatigue Score (FACIT); Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTD: Time to Deterioration ; TTE: Time To Event ; TTSD: Time to 1st Symptom Deterioration ; VAS: Visual Analogue Scale					

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Calquence mit dem Wirkstoff Acalabrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patient*innenpopulationen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit chronischer CLL nach mindestens zwei Vortherapien

Patientenpopulation c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Ibrutinib,

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
- Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
- Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
- Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
- Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR),
- Ibrutinib in Kombination mit BR und
- Best-Supportive-Care;

c1) Erwachsene Patient*innen mit CLL nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

Für Patient*innen nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten einer Teilpopulation (Patient*innen nach mindestens zwei Vortherapien) der Studie ASCEND herangezogen (Acalabrutinib vs. Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab, je nach Wahl des*r Prüfarztes*ärztin).

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich in Bezug auf das Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich jeweils ein moderater Nachteil für Acalabrutinib feststellen.

Demgegenüber stehen Vorteile in der Kategorie Nebenwirkungen, die ein deutliches Ausmaß aufweisen und eine bedeutsame Verbesserung im therapeutischen Nutzen im Vergleich zu Bendamustin + Rituximab bzw. Idelalisib + Rituximab darstellen.

Unsicherheiten verbleiben für die relevante Teilpopulation, da teilweise unklar bleibt, aufgrund welcher Kriterien für einen Teil der Patient*innen eine Therapie mit Bendamustin + Rituximab oder Idelalisib + Rituximab eine adäquate Therapieoption darstellt.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Das Studiendesign der Studie ASCEND (NCT02970318) ist unter [Population A](#) beschrieben.

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®): IQWiG 2021. Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zur Nutzenbewertung von Acalabrutinib (Calquence®). *							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=65		N=48		HR 0.58 [0.19; 1.75]; p=0.322		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=65		N=48		HR 1.07 [0.49; 2.52]; p=0.865		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=65		N=48	15.7 [5.5;]	HR 0.77 [0.4; 1.5]; p=0.429		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=65	4.7 [2.8;]	N=48	11.1 [3;]	HR 1.19 [0.67; 2.18]; p=0.569		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=65	16.6 [16.6;]	N=48		HR 0.83 [0.41; 1.71]; p=0.581		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=65	16.6 [7.8;]	N=48		HR 0.84 [0.45; 1.6]; p=0.578		⊕⊕⊕⊕ ^a

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=65		N=48		HR 0.86 [0.42; 1.83]; p=0.677		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=65		N=48		HR 0.95 [0.53; 1.78]; p=0.873		⊕⊕⊕⊕ ^a
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=65		N=48		HR 0.8 [0.36; 1.86]; p=0.589		⊕⊕⊕⊕ ^a
EQ-5D (VAS) - TTSD	N=65		N=48		HR 0.62 [0.27; 1.43]; p=0.246		⊕⊕⊕⊕
GFS (FACIT)	N=65		N=48		HR 0.99 [0.47; 2.23]; p=0.981		⊕⊕⊕⊕ ^a
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=65	19.6 [8.3;]	N=47	3.8 [2.3; 5.1]	HR 0.27 [0.16; 0.43]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE (Any)	N=65	62 (95.38%)	N=47	47 (100%)	RR 0.96 [0.898; 1.02]; p=0.1780		⊕⊕⊕⊕ ^b
AE-Disc (Any) - TTE	N=65		N=47	13.8 [9.2;]	HR 0.15 [0.06; 0.31]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
AESI - TTE ¹	N=65		N=47		HR 0.18 [0.03; 0.78]; p=0.018		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ²	N=65		N=47		HR 1.24 [0.4; 4.6]; p=0.723		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ³	N=65		N=47		HR 0.44 [0.2; 0.95]; p=0.031		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ⁴	N=65		N=47		[;]; p=0.232		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AESI - TTE ⁵	N=65		N=47		[;]; p=0.026		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AESI - TTE ⁶	N=65		N=47		[;]; p=0.026		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AESI - TTE ⁷	N=65		N=47		HR 0.2 [0.03; 0.87]; p=0.029		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ⁸	N=65		N=47		[;]; p=0.008		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AESI - TTE ⁹	N=65		N=47	8.3 [4.2;]	HR 0.4 [0.21; 0.75]; p=0.004		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ¹⁰	N=65		N=47		HR 0.05 [0.01; 0.16]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b

Outcome	Acalabrutinib (ACP-196) N=155		Rituximab Plus Idelalisib or Bendamustine N=155		Effect Estimate		GRADE
AESI - TTE ¹¹	N=65		N=47		[;]; p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AESI - TTE ¹²	N=65		N=47		HR 0.19 [0.04; 0.66]; p=0.007		⊕⊕⊕⊕ ^b
SAE (Any) - TTE	N=65		N=47	10.9 [6.1; 17.3]	HR 0.29 [0.16; 0.53]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b
*Database cutoff: not reported							
1: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (CTCAE ≥3); 2: Herzerkrankungen; 3: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE ≥3); 4: Blutungen (CTCAE ≥3); 5: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (CTCAE ≥3); 6: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (CTCAE ≥3); 7: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (CTCAE ≥3); 8: Nierenversagen (CTCAE ≥3); 9: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE ≥3); 10: Erkrankungen der Gastrointestinaltraktes (CTCAE ≥3); 11: Leber- und Gallenerkrankungen (CTCAE ≥3); 12: Untersuchungen (CTCAE ≥3)							
a: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; c: Keine Effektschätzer berichtet							
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; AESI: Adverse Events of Special Interest; Any: Any Grade; Constipation: Constipation; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; GFS: Global Fatigue Score (FACIT); Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; SAE: Serious Adverse Events; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; TTSD: Time to 1st Symptom Deterioration ; VAS: Visual Analogue Scale							

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Calquence mit dem Wirkstoff Acalabrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patient*innenpopulationen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit CLL nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist
- Erwachsene Patient*innen mit chronischer CLL nach mindestens zwei Vortherapien

Patient*innenpopulation c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Ibrutinib,
 - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
 - Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
 - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
 - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
 - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR),
 - Ibrutinib in Kombination mit BR und
 - Best-Supportive-Care;

c2) Erwachsene Patient*innen mit CLL nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt
Für Patient*innen nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt, liegen keine verwertbaren Angaben vor. Der Zusatznutzen ist für diese Teilpopulation somit nicht belegt.

3.3 Nutzenbewertung A20-103- Acalabrutinib (Monotherapie, Erstlinie, ELEVATE-TN trial)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.5:

Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.

Empfehlung 4.3:

Patient*innen mit CLL **sollen** in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.

Empfehlung 4.4:

Patient*innen mit CLL **sollten** unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.

Empfehlung 4.6:

CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome **sollten** bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.

Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie)

Wirkstoff	Acalabrutinib	Handelsname	Calquence
Pharmazeutischer Unternehmer	AstraZeneca GmbH	Beschlussdatum	03.06.2021

Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Monotherapie, Erstlinie)

Anwendungsgebiet	chronisch lymphatische Leukämie
-------------------------	---------------------------------

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt	∅ Es liegen keine Daten vor.	∅ Es liegen keine Daten vor.	∅ Es liegen keine Daten vor.	∅ Es liegen keine Daten vor.	ist nicht belegt
ZVT	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)					
B	Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↑ Vorteil im EQ-5D VAS	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.	↑ Vorteile in den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch	Anhaltspunkt: gering

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
ZVT	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab				wegen UEs sowie im Detail bei spezifischen UEs	
C	Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	Ø Es liegen keine Daten vor.	ist nicht belegt
ZVT	Ibrutinib					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patient*innengruppen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patient*innengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patient*innengruppen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

Patient*innengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer relevanten Teilpopulation (Patient*innen, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind) der Studie ELEVATE-TN vor (Acalabrutinib vs. Chlorambucil + Obinutuzumab).

In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS ein Vorteil für Acalabrutinib.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich Vorteile hinsichtlich schwerer UE und Abbruch wegen UE. Diese zeigen sich insbesondere in Bezug auf akut auftretende Nebenwirkungen. Auch im Detail zeigen sich bei Betrachtung der spezifischen UE ausschließlich Vorteile für Acalabrutinib.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich Unsicherheiten durch die kurze Beobachtungszeit im Kontrollarm. Dadurch bedingt, sind auf Basis der Ereigniszeitanalysen nur vergleichende Aussagen für den Zeitraum der ersten 7 Monate nach Randomisierung abzuleiten.

Insgesamt wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Acalabrutinib festgestellt.

A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination With Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated CLL ([NCT02475681](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
ELEVATE-TNACE-CL-007	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 single-blind study	Treatment-naïve with Stage 1-4 and ECOG 0-2 Chronic Lymphocytic Leukemia	1. Acalabrutinib in Combination with Obinutuzumab (N=179) ¹ 2. Acalabrutinib Monotherapy (N=179) ² 3. Acalabrutinib Monotherapy (non FCR) (N=103) ³ 4. Acalabrutinib + Obinutuzumab (non FCR) (N=95) ⁴	1. Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil (N=177) ⁵ 2. Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) (N=99) ⁶	• Primary: Progression-free survival • Secondary: Objective response rate • Secondary: Time to next treatment

A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination With Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated CLL ([NCT02475681](#))

					• Secondary: Adverse events, Serious adverse events • Secondary: Overall survival
--	--	--	--	--	--

Levels of Evidence

GRADE	$\oplus\oplus\oplus\ominus^a$	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
--------------	-------------------------------	---

1: Obinutuzumab IV infusions will be administered over a total of 6 treatment cycles. ACP-196 will be orally administered starting on Cycle 1 Day 1. Daily administration of ACP-196 will continue until disease progression or unacceptable toxicity.; 2: Acalabrutinib will be orally administered on Cycle 1 Day 1 until disease progression or unacceptable toxicity.; 3: Acalabrutinib will be orally administered to patients that are unsuitable for Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) treatment on Cycle 1 Day 1 until disease progression or unacceptable toxicity; 4: Obinutuzumab IV infusions will be administered to patients that are unsuitable for Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) over a total of 6 treatment cycles. ACP-196 will be orally administered starting on Cycle 1 Day 1. Daily administration of ACP-196 will continue until disease progression or unacceptable toxicity.; 5: Obinutuzumab IV infusions will be administered over a total of 6 treatment cycles. Chlorambucil will be orally administered on Days 1 and 15 of Cycles 1 through 6.; 6: Obinutuzumab IV infusions will be administered to patients that are unsuitable for Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) treatment over a total of 6 treatment cycles. Chlorambucil will be orally administered on Days 1 and 15 of Cycles 1 through 6.

a: Open Label Study

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial.: Sharman, JP 2020. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial.. ; 395 (10232); 1278-1291*							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=179	[;]	N=177	[;]	HR 0.6 [0.28; 1.27]; p=0.1556		⊕⊕⊕⊕
PFS - Time To Event	N=179	[34.2;]	N=177	22.6 [20.2; 27.6]	HR 0.2 [0.13; 0.3]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕
Age							
<65	N=28		N=24		HR 0.19 [0.07; 0.52]		
≥65	N=151	[;]	N=153		HR 0.2 [0.12; 0.32]		
Bulky disease							
<5 cm	N=107		N=116		HR 0.23 [0.13; 0.4]		

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
>5 cm	N=68		N=55		HR 0.14 [0.07; 0.27]		
Complex karyotype							
No	N=117		N=121		HR 0.27 [0.16; 0.46]		
Yes	N=31		N=32		HR 0.1 [0.03; 0.33]		
del(11)(q22-3)							
No	N=148		N=143		HR 0.26 [0.16; 0.41]		
Yes	N=31		N=33		HR 0.07 [0.02; 0.22]		
del(17)(p13,1) and TP53 mutation							
No	N=167		N=165		HR 0.21 [0.13; 0.33]		

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
Yes	N=12		N=12		HR 0.03 [0; 0.28]		
del(17)(p13,1) and/or TP53 mutation							
No	N=156		N=152		HR 0.19 [0.11; 0.31]		
Yes	N=23		N=25		HR 0.23 [0.09; 0.61]		
del(17)(p13,1) or TP53 mutation							
No	N=156		N=152		HR 0.19 [0.11; 0.31]		
Yes	N=23		N=25		HR 0.23 [0.09; 0.61]		
ECOG-PS							
0-1	N=167		N=168		HR 0.18 [0.11; 0.28]		

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
2	N=12		N=9		HR 0.48 [0.15; 1.52]		
Immunoglobulin heavy-chain variable gene mutation status							
Mutated	N=58		N=59		HR 0.69 [0.31; 1.56]		
Unmutated	N=119		N=116		HR 0.11 [0.07; 0.19]		
Rai stage							
0-II	N=92		N=99		HR 0.1 [0.04; 0.21]		
III-IV	N=87		N=78		HR 0.34 [0.19; 0.59]		
Sex							
Female	N=68		N=71		HR 0.14 [0.06; 0.32]		

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
Male	N=111		N=106		HR 0.23 [0.14; 0.39]		
ORR - TuDD	N=179	153 (85.47%)	N=177	139 (78.53%)	RR 1.09 [0.987; 1.2]; p=0.0898		⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=179	170 (94.97%)	N=169	167 (98.82%)	RR 0.96 [0.926; 0.998]; p=0.0382		⊕⊕⊕⊕
AE (CTCAE ≥3)	N=179	89 (49.72%)	N=169	118 (69.82%)	RR 0.71 [0.596; 0.85]; p=0.0002		⊕⊕⊕⊕
AE-D (Any)	N=179	6 (3.35%)	N=169	11 (6.51%)	RR 0.51 [0.195; 1.362]; p=0.1810		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any)	N=179	16 (8.94%)	N=169	25 (14.79%)	RR 0.6 [0.335; 1.091]; p=0.0949		⊕⊕⊕⊕
SAE (Any)	N=179	57 (31.84%)	N=169	37 (21.89%)	RR 1.45 [1.018; 2.077]; p=0.0394		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy N=179		Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil N=177		Effect Estimate		GRADE
SAE (CTCAE ≥3)	N=179	53 (29.61%)	N=169	33 (19.53%)	RR 1.52 [1.037; 2.218]; p=0.0320		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy (non FCR) N=103		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
---------	---	--	--	--	-----------------	--	-------

Modul 4 der Nutzenbewertung von Acababrutinib (Calquence®): [AstraZeneca GmbH 2020. Modul 4 der Nutzenbewertung von Acababrutinib \(Calquence®\).](#) **

Dichotomous Outcomes

OS - Time To Event	N=103		N=95		HR 0.63 [0.23; 1.65]; p=0.3516		⊕⊕⊕⊖
PFS - Time To Event	N=103		N=95	23.2 [19.4; 27.8]	HR 0.25 [0.14; 0.42]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊖

Rai-Stage

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy (non FCR) N=103		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
0-II	N=36		N=40	23.2 [1.65;]	HR 0.07 [0.01; 0.23]; p<0.0001		
III-IV	N=67	34.2 [34.2;]	N=55	24.5 [19.3;]	HR 0.38 [0.2; 0.71]; p=0.0024		
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=103		N=91		HR 1.12 [0.61; 2.09]; p=0.721		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=103		N=95		HR 1 [0.57; 1.8]; p=0.988		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=103	5.7 [3; 33.1]	N=95	17.5 [6.7;]	HR 1.37 [0.89; 2.15]; p=0.163		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=103		N=95		HR 0.69 [0.38; 1.23]; p=0.203		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=103		N=95		HR 0.98 [0.59; 1.64]; p=0.932		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy (non FCR) N=103		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=103		N=95		HR 1.23 [0.69; 2.23]; p=0.485		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=103		N=95	33.1 [12;]	HR 0.8 [0.48; 1.32]; p=0.378		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=103	34.7 [34.7;]	N=95		HR 1.16 [0.61; 2.28]; p=0.656		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
EQ-5D (VAS) - TTSD	N=103		N=95		HR 0.5 [0.25; 0.95]; p=0.032		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}
GFS (FACIT)	N=103		N=91		HR 0.84 [0.42; 1.68]; p=0.618		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}
TTNT - TTE	N=103		N=95		HR 0.34 [0.18; 0.61]; p=0.0002		⊕⊕⊕⊕
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=103		N=95	16.6 [4.6;]	HR 0.8 [0.51; 1.27]; p=0.349		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy (non FCR) N=103		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=103		N=95		HR 1.51 [0.76; 3.14]; p=0.254		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=103		N=95		HR 0.73 [0.41; 1.31]; p=0.287		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=103	17.8 [4.1;]	N=95	16.8 [5.7;]	HR 1.06 [0.68; 1.69]; p=0.797		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=103		N=95	28.1 [16.8;]	HR 0.83 [0.49; 1.41]; p=0.484		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC	N=103	22.4 [5.6;]	N=95	28.1 [11;]	HR 1.17 [0.73; 1.88]; p=0.523		⊕⊕⊕⊕ ^{a,a}
AE (Any) - TTE	N=103	0.2 [0.1; 0.2]	N=91	0 [;]	HR 0.53 [0.4; 0.71]; p=0.0008		⊕⊕⊕⊕ ^c

Outcome	Acalabrutinib Monotherapy (non FCR) N=103		Chlorambucil + Obinutuzumab (non FCR) N=99		Effect Estimate		GRADE
AE (CTCAE ≥ 3) - TTE	N=103	14.6 [7.5; 25.9]	N=91	0.5 [0.3; 1.1]	HR 0.26 [0.17; 0.38]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^c
AE-Disc (Any) - TTE	N=103		N=91		HR 0.32 [0.14; 0.7]; p=0.0041		⊕⊕⊕⊕ ^c
SAE (Any) - TTE	N=103		N=91		HR 0.78 [0.42; 1.44]; p=0.4252		⊕⊕⊕⊕ ^c

*Database cutoff: 07.02.2019**Database cutoff: not reported

a: hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patient*innen (> 10 %); b: im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen; c: potenziell informative Zensierung

AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥ 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; GFS: Global Fatigue Score (FACIT); Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; TTNT: Time To Next Treatment; TTSD: Time to 1st Symptom Deterioration ; TuDD: Time to Definitive Deterioration ; VAS: Visual Analogue Scale

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Acalabrutinib: Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.

In dem zu betrachtenden AWG wurden drei Patient*innengruppen unterschieden:

- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, die keine 17p-Deletion oder TP53 Mutation aufweisen und für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt
- Erwachsene Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Patient*innengruppe c)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Ibrutinib

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Daten zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

3.4 Nutzenbewertung A22-130: Zanubrutinib (Monotherapie, Erstlinie; SEQUOIA trial)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 4.3:

Patient*innen mit CLL **sollen** in der Erstlinienbehandlung mit einer BCL2- oder BTK-Inhibitor-basierten Therapie behandelt werden.

Empfehlung 4.4:

Patient*innen mit CLL **sollten** unabhängig vom genetischen Risikoprofil sowohl die zeitlich begrenzte Behandlung mit Venetoclax-Obinutuzumab, als auch Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) und die Kombination Ibrutinib-Venetoclax als Erstlinienbehandlung angeboten werden.

Empfehlung 4.6:

CLL-Patient*innen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30ml/min) und einem erhöhten Risiko für Tumorlysesyndrome **sollten** bevorzugt mit einem BTK-Inhibitor als Erstlinientherapie behandelt werden.

Empfehlung 4.5:

Wenn eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor gewählt wird, **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK-Inhibitoren (Acalabrutinib, Zanubrutinib) behandelt werden.

Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie)

Wirkstoff	Zanubrutinib	Handelsname	Brukinsa
Pharmazeutischer Unternehmer	BeiGene Germany GmbH	Beschlussdatum	15.06.2023
Anwendungsgebiet	chronische lymphatische Leukämie		

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↔ Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	↑ Vorteile in den Endpunkten schwere UE und Abbruch wegen UE, sowie überwiegend im Detail bei spezifischen UE	Anhaltspunkt: gering
ZVT	Ibrutiniboder-Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumaboder-Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patient*innen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind) oder-Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patient*innen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren)					

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidität	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)oder-Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patient*innen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)					
B	Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie	Ø Es liegen keine Daten vor	Ø Es liegen keine Daten vor	Ø Es liegen keine Daten vor	Ø Es liegen keine Daten vor	ist nicht belegt

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	(CLL) mit genetischen Risikofaktoren					
ZVT	Ibrutiniboder-Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumaboder-Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patient*innen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind) oder-Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patient*innen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)oder-Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patient*innen ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren					

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	und die entsprechend der obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Brukinsa mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie mit Einschränkungen auf bestimmte Patient*innen eine Chemoimmuntherapie mit FCR, BR, ClbR oder ClbO.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:

- a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind
- b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Zur Patient*innengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten einer Teilpopulation der Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber BR vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich ebenfalls weder Vor- noch Nachteile.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen in den Gesamtkategorien schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE als

auch überwiegend im Detail bei spezifischen UE Vorteile von Zanubrutinib gegenüber BR vor. Insgesamt wird dies als eine relevante Verbesserung der Nebenwirkungen gewertet.

Zusammenfassend ergibt sich eine relevante Verbesserung bei den Nebenwirkungen. Bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich keine relevanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung wird für Zanubrutinib ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Subgruppenanalysen für die nachgereichten Auswertungen zu den Nebenwirkungen als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtbewertung wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber BR festgestellt.

An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) ([NCT03336333](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
SEQUOIA BGB-3111-304, 2017-001551-31, CTR20190416	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Treatment-naïve with ECOG 0-2 Chronic Lymphocytic Leukemia	1. Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib (N=104) ¹ 2. Cohort 1, Arm B: B+R (N=106) ²		- Primary: Cohort 1: Progression-free survival (PFS) between treatment groups (Zanubrutinib vs. B+R) as determined by independent central review (ICR). - Secondary: Pooled Cohort 1/1a: Overall response rate (ORR) between treatment groups - Secondary: Cohort 1: Overall survival (OS) between treatment groups - Secondary: Cohort 1: Duration of response (DOR) between treatment groups - Secondary: Cohort 1: Progression-free survival (PFS) between

An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) ([NCT03336333](#))

					treatment groups determined by investigator assessment (IA). • Secondary: Cohort 1: Patient-reported outcomes as assessed by the (European Quality Of Life 5D 5L) EQ-5D-5L questionnaire • Secondary: Cohort 1: Patient-reported outcomes as assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) questionnaire. • Secondary: Number of participants experiencing Adverse Events (AEs) • Secondary: Number of participants experiencing Serious Adverse Events (SAEs)
--	--	--	--	--	---

Levels of Evidence

GRADE	⊕⊕⊕⊖ ^a	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
--------------	-------------------	---

1: Participants will receive zanubrutinib until unacceptable toxicity or disease progression; 2: Participants will receive bendamustine plus rituximab for up to six 28-day cycles

An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) ([NCT03336333](#))

a: Open Label Study

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
Modul 4A der Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®): BeiGene Germany GmbH 2022. Modul 4A der Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®). *							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=104		N=106		HR 0.54 [0.2; 1.49]; p=0.1129		⊕⊕⊕⊖ ^a
del(11q)							
no	N=93		N=93		HR 0.3 [0.08; 1.11]; p=0.0556		
yes	N=11	[21.7;]	N=13		HR 4.19 [0.44; 40.4]; p=0.1776		

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
OS	N=104	6 (5.77%)	N=106	10 (9.43%)	RR 0.61 [0.231; 1.622]; p=0.3230		⊕⊕⊕⊖ ^a
PFS - Time To Event	N=104		N=106	44.0 [39.2;]	HR 0.37 [0.19; 0.7]; p=0.0009		⊕⊕⊕⊖ ^b
CR	N=104	103 (99.04%)	N=106	97 (91.51%)	RR 0.93 [0.87; 0.98]; p=0.0111		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=104		N=106		HR 0.95 [0.58; 1.55]; p=0.8267		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=104		N=106		HR 1.13 [0.71; 1.8]; p=0.6171		⊕⊕⊕⊖
Bulky Disease (LDi ≥5 cm)							
no	N=84	33.2 [14.1;]	N=81	[33.3;]	HR 1.46 [0.86; 2.49]; p=0.1645		

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
yes	N=20	[19.5;]	N=25	14.2 [5.8;]	HR 0.33 [0.1; 1.11]; p=0.0606		
Sex							
female	N=41	27.5 [8.9;]	N=44	[33.3;]	HR 1.98 [0.95; 4.1]; p=0.0626		
male	N=63	[30.5;]	N=44	[11;]	HR 0.75 [0.4; 1.39]; p=0.3530		
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=104	39.3 [33.4;]	N=0		HR 0.9 [0.56; 1.44]; p=0.6545		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=104		N=106		HR 0.75 [0.46; 1.23]; p=0.2526		⊕⊕⊕⊖
Age							

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
<65	N=18	[19.9;]	N=18	11.2 [5.8;]	HR 0.21 [0.06; 0.75]; p=0.0098		
≥65	N=86	[35.9;]	N=88		HR 0.94 [0.54; 1.62]; p=0.8192		
Î²2-Microglobulin							
<3,5 mg/l	N=47		N=49	[8.3;]	HR 0.47 [0.22; 0.98]; p=0.0381		
≥3,5 mg/l	N=54	36.3 [22.4;]	N=54		HR 1.32 [0.66; 2.64]; p=0.4330		
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=104	30.5 [16.9;]	N=106	39.3 [21.8;]	HR 1.06 [0.69; 1.64]; p=0.7903		⊕⊕⊕⊖
Elevated LDH levels							

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
no (≤%ULN)	N=79	23.8 [14.6; 38.9]	N=80	39.3 [24.9;]	HR 1.46 [0.89; 2.39]; p=0.1329		
yes (>ULN)	N=25	[28.1;]	N=25	19.3 [3;]	HR 0.31 [0.11; 0.88]; p=0.0216		
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=104		N=106		HR 0.83 [0.49; 1.4]; p=0.4913		⊕⊕⊕⊖
Geographic Region							
Asia-Pacific	N=15	16.6 [8.3;]	N=19	[38.9;]	HR 3.42 [0.9; 12.94]; p=0.0550		
Europe	N=74		N=74	[28.1;]	HR 0.73 [0.39; 1.35]; p=0.3144		
North America	N=15		N=13	14.0 [2.9;]	HR 0.22 [0.04; 1.2]; p=0.0576		
Sex							

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
female	N=41		N=44	28.1 [6.7;]	HR 0.33 [0.15; 0.75]; p=0.0053		
male	N=63	[33.1;]	N=62	[38.9;]	HR 1.8 [0.85; 3.84]; p=0.1208		
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=104	19.4 [11.2; 30.8]	N=106	11.1 [5.9; 33.2]	HR 0.85 [0.58; 1.25]; p=0.4150		⊕⊕⊕⊖
Age							
<65	N=18	[3;]	N=18	6 [3;]	HR 0.44 [0.16; 1.17]; p=0.0922		
≥75	N=26	8.3 [2.9; 19.2]	N=29	[2.9;]	HR 2.01 [0.95; 4.25]; p=0.0640		
65-74	N=60	19.5 [11.2;]	N=59	8.5 [5.6; 33.2]	HR 0.7 [0.42; 1.17]; p=0.1734		

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
ECOG							
≥1	N=52	19.6 [13.7;]	N=56	5.9 [3; 33.2]	HR 0.56 [0.33; 0.97]; p=0.0359		
0	N=52	12.1 [5.7; 25.1]	N=50	19.3 [6.5;]	HR 1.32 [0.75; 2.32]; p=0.3327		
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=104	11.6 [5.9; 19.7]	N=106	12.2 [8.4; 22.2]	HR 1.12 [0.77; 1.63]; p=0.5408		⊕⊕⊕⊖
EQ-5D (VAS) - TTSD	N=104		N=106		HR 1.24 [0.72; 2.12]; p=0.4308		⊕⊕⊕⊖
Age							
<65	N=18		N=18	[3.1;]	HR 0.36 [0.09; 1.45]; p=0.1344		

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
≥65	N=86	[35.8;]	N=88		HR 1.65 [0.9; 3.01]; p=0.1019		
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTC	N=104	30.8 [14.1;]	N=106	33.1 [8.4;]	HR 0.91 [0.6; 1.37]; p=0.6403		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=104	38.9 [33.3;]	N=106		HR 0.84 [0.52; 1.34]; p=0.4605		⊕⊕⊕⊖
del(13q)							
no	N=35	[35.9;]	N=40	34.5 [8.3;]	HR 0.4 [0.17; 0.93]; p=0.0274		
yes	N=69	33.6 [22.2;]	N=66		HR 1.24 [0.68; 2.25]; p=0.4881		
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=104	33.7 [22.2;]	N=106	16.4 [8.3; 28.3]	HR 0.61 [0.41; 0.92]; p=0.0164		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=104		N=106		HR 0.91 [0.57; 1.45]; p=0.6926		⊕⊕⊕⊖
Geographic Region							
Asia-Pacific	N=15	8.4 [3.8; 28.1]	N=19	[5.8;]	HR 3.66 [1.16; 11.52]; p=0.0177		
Europe	N=74	[36.3;]	N=74	27.0 [14.1;]	HR 0.55 [0.31; 0.97]; p=0.0368		
North America	N=15	[2.9;]	N=13	[8.2;]	HR 1.99 [0.38; 10.29]; p=0.4033		
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=104	30.8 [17.3;]	N=106	14.2 [6.6; 30.6]	HR 0.69 [0.46; 1.03]; p=0.07		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC	N=104	16.6 [10.3; 20.1]	N=106	14.2 [11.6; 24.9]	HR 1.15 [0.79; 1.68]; p=0.4784		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
Sex							
female	N=41	11.2 [5.7; 22.3]	N=44	[13.9;]	HR 1.92 [1.02; 3.59]; p=0.0398		
male	N=63	19.4 [11.1; 33.1]	N=62	12.1 [6; 19.6]	HR 0.81 [0.5; 1.32]; p=0.3857		
AE (Any) - TTE	N=104	0.5 [0.5; 1]	N=101	0.1 [0.1; 0.2]	HR 0.65 [0.49; 0.87]; p=0.071		⊕⊕⊕⊖
Bulky Disease (LDi ≥5 cm)							
no	N=84	0.6 [0.5; 1]	N=77	0.1 [0.1; 0.1]	HR 0.54 [0.39; 0.75]; p=0.0003		
yes	N=20	0.4 [0.1; 1]	N=24	0.1 [0; 1]	HR 1.15 [0.61; 2.15]; p=0.4790		
Geographic Region							

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
Asia-Pacific	N=15	0.2 [0.1; 1.2]	N=19	0.1 [0; 0.1]	HR 0.36 [0.17; 0.79]; p=0.0085		
Europe	N=74	0.9 [0.5; 1.2]	N=70	0.2 [0.1; 0.5]	HR 0.73 [0.52; 1.04]; p=0.0986		
North America	N=15	0.5 [0.1; 0.8]	N=12	0 [0; 0.1]	HR 0.31 [0.14; 0.71]; p=0.0054		
Sex							
female	N=41	1.0 [0.3; 1.7]	N=43	0.1 [0.0001; 0.1]	HR 0.42 [0.26; 0.67]; p=0.0003		
male	N=63	0.5 [0.4; 0.8]	N=58	0.1 [0.1; 0.6]	HR 0.88 [0.61; 1.27]; p=0.5889		
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=104	25.1 [13.9;]	N=101	2.1 [1.2; 3.7]	HR 0.27 [0.18; 0.42]; p<0.0001		⊕⊕⊕⊕

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
Trisomy 12							
no	N=90	33.6 [19.4;]	N=84	2.1 [1; 3.7]	HR 0.21 [0.13; 0.34]; p<0.0001		
yes	N=14	6.3 [1; 21.2]	N=17	1.0 [1;]	HR 0.98 [0.4; 2.41]; p=0.9572		
AE-D (Any) - TTC	N=104	6 [;]	N=106		HR 0 [0;]; p=0.1503		⊕⊕⊕⊕
AE-Disc (Any) - TTE	N=104		N=106		HR 0.06 [0.01; 0.48]; p=0.0003		⊕⊕⊕⊖
SAE (Any) - TTE	N=104	39.3 [24.8;]	N=101		HR 0.39 [0.23; 0.68]; p=0.0006		⊕⊕⊕⊕
Bulky Disease (LDi ≥5 cm)							
no	N=84	43.1 [31.2;]	N=77	[3.7;]	HR 0.26 [0.14; 0.5]; p<0.0001		

Outcome	Cohort 1, Arm A: Zanubrutinib N=104		Cohort 1, Arm B: B+R N=106		Effect Estimate		GRADE
yes	N=20	19.9 [5.8;]	N=24	[;]	HR 1.9 [0.53; 6.72]; p=0.3136		
*Database cutoff: 06.05.2021							
a: Crossover vom Komparatorarm in den Interventionsarm; b: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression)							
AE: Adverse Events; AE-D: Adverse Events Leading to Death; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CR: Complete Response Rate; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTE: Time To Event ; TTSD: Time to 1st Symptom Deterioration ; VAS: Visual Analogue Scale							

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Brukinsa mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patient*innen mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab sowie mit Einschränkungen auf bestimmte Patient*innen eine Chemoimmuntherapie mit FCR, BR, ClbR oder ClbO.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich Daten zu einer Teilpopulation im Anwendungsgebiet vor, weshalb für den vorliegenden Beschluss zwei Teilpopulationen gebildet werden:

a) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind

b) Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind und Erwachsene mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) mit genetischen Risikofaktoren

Zur Patient*innengruppe b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

3.5 Nutzenbewertung A22-132: Zanubrutinib (rezidiert und/oder refraktär; Krankheitsrezidiv; ALPINE trial)

Verknüpfte Empfehlungen:

Empfehlung 5.4:

Als Rezidivtherapie **sollen** die zeitlich begrenzte, Venetoclax- basierte Behandlung oder die Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (Acalabrutinib, Zanubrutinib, Ibrutinib) einer Chemoimmuntherapie vorgezogen werden.

Empfehlung 5.6:

Bei Einsatz eines BTK-Inhibitors **sollten** ältere und kardial vorerkrankte Patient*innen aufgrund der günstigeren Toxizitätsprofile mit einem der Zweitgenerations-BTK- Inhibitor (Acalabrutinib und Zanubrutinib) behandelt werden.

Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert und/oder refraktär)

Wirkstoff	Zanubrutinib	Handelsname	Brukinsa
Pharmazeutischer Unternehmer	BeiGene Germany GmbH	Beschlussdatum	15.06.2023
Anwendungsgebiet	chronische lymphatische Leukämie		

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
A	Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer	↔	↔	↔	↑↑	Hinweis: gering

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied	Vorteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE	
ZVT	Ibrutinib oder- Venetoclax + Rituximab oder- eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR (jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren)					
B	Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor	Ø Es liegen keine Daten vor	Ø Es liegen keine Daten vor	Ø Es liegen keine Daten vor	Ø Es liegen keine Daten vor	ist nicht belegt
ZVT	Venetoclax + Rituximab					
C	Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer	Ø	Ø	Ø	Ø	ist nicht belegt

Population/ZVT	Titel	Mortalität	Morbidiät	QoL	Sicherheit	Zusatznutzen
	Vorthherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor	Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor	
ZVT	Ibrutinib					
D	Erwachsene mit rezidivierter/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vorthherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor	Ø	Ø	Ø	Ø	ist nicht belegt
		Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor	Es liegen keine Daten vor	
ZVT	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Idelalisib in Kombination mit Rituximab, Bendamustin in Kombination mit Rituximab, Chlorambucil in Kombination mit Rituximab und Best-Supportive-Care					
↑↑/↓↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, hohe Aussagesicherheit; ↑/↓: positiver/negativer statistisch signifikanter Effekt, niedrige oder unklare Aussagesicherheit; ↔: kein signifikanter/relevanter Unterschied; ↓: n.b.: nicht bewertbar; Ø: keine Daten						

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Brukinsa mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patient*innengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder, jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren, eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR.

und

b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab.

und

c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib

und

d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst sowohl die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Rituximab, Bendamustin und Rituximab, Chlorambucil und Rituximab sowie Best-Supportive-Care, die einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie zur Auswahl stehen.

Zur Patient*innengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten der Studie ALPINE zum Vergleich von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben anhand der Symptomskalen bzw. der Funktionsskalen des Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie des EQ 5D VAS ergeben sich ebenfalls keine Vor- oder Nachteile.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE sowie im Detail bei den spezifischen UE positive Effekte von

Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib vor. Das Ausmaß des Vorteils wird hierbei insgesamt als gering bewertet. Die Datengrundlage ist mit gewissen Unsicherheiten behaftet, welche jedoch nicht als derart hoch beurteilt werden, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre. In der Gesamtbewertung wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Ibrutinib festgestellt.

A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma ([NCT03734016](#))

Short Name	Design	Population	Intervention	Comparator	Outcomes
ALPINEBGB-3111-305, 2018-001366-42, CTR20190098	Randomized, Parallel Assignment, Phase 3 Open Label study	Pretreated with ECOG 0-2 Chronic Lymphocytic Leukemia for 2nd Line, 3rd Line or >3rd Line treatment	Zanubrutinib (N=327) ¹	Ibrutinib (N=325) ²	• Primary: Overall Response Rate (ORR) as Determined by Investigator Assessment • Primary: ORR as Determined by Independent Review Committee (IRC) • Secondary: Progression-free Survival Determined by Independent Central Review • Secondary: Duration of Response Determined by Independent Central Review • Secondary: Time to Treatment Failure • Secondary: Overall Survival • Secondary: Patient Reported Outcomes as

A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared With Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT03734016)					
					Assessed by EORTC-QLQ-C30 • Secondary: Patient Reported Outcomes as Assessed by EQ-5D-5L • Secondary: Incidence of Adverse Events as Assessed by CTCAE v4.03 [Safety and Tolerability]
Levels of Evidence					
GRADE	⊕⊕⊕⊖ ^a	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.			
1: Participants received 160 mg zanubrutinib orally twice daily until disease progression, intolerable toxicity, initiation of alternative anticancer therapy, investigator/Sponsor decision, need for prohibited medication, study withdrawal, or pregnancy; 2: Participants received Ibrutinib 420 mg orally once daily until disease progression, intolerable toxicity, initiation of alternative anticancer therapy, investigator/Sponsor decision, need for prohibited medication, study withdrawal, or pregnancy					
a: Open Label Study					

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
Modul 4B der Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®): BeiGene Germany GmbH 2022. Modul 4B der Nutzenbewertung von Zanubrutinib (Brukinsa®). *							
Dichotomous Outcomes							
OS - Time To Event	N=327		N=325		HR 0.76 [0.51; 1.11]; p=0.153		⊕⊕⊕⊕
Age							
<65	N=126		N=125		HR 0.35 [0.15; 0.82]; p=0.0121		
≥65	N=201	[;]	N=200		HR 0.96 [0.62; 1.48]; p=0.8508		
Bulky Disease							
LDI <5 cm	N=145		N=149		HR 1.13 [0.66; 1.93]; p=0.6398		

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
LDi ≥ 5 cm	N=182			[37.4;]	HR 0.5 [0.28; 0.87]; p=0.0131		
PFS - Time To Event	N=327		N=325	35.0 [33.2; 44.3]	HR 0.65 [0.49; 0.86]; p=0.0024		⊕⊕⊕⊕ ^a
Age							
<65	N=126	[36;]	N=125	33.4 [33.2;]	HR 0.42 [0.25; 0.7]; p=0.0006		
≥ 65	N=201	34.3 [34.2;]	N=200	35 [33.1;]	HR 0.78 [0.56; 1.09]; p=0.1404		
Bulky Disease							
LDI <5 cm	N=145	34.2 [33.2;]	N=149	35.0 [33.1;]	HR 0.87 [0.59; 1.27]; p=0.4652		
LDi ≥ 5 cm	N=182	[36;]	N=176	36.8 [32.1;]	HR 0.46 [0.31; 0.69]; p=0.0001		

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) - TTC	N=327	28.0 [22.6;]	N=325	30.4 [16.6;]	HR 0.91 [0.72; 1.16]; p=0.463		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Nausea) - TTC	N=327	[36;]	N=325		HR 0.87 [0.64; 1.2]; p=0.404		⊕⊕⊕⊖
del(17p)							
no	N=251		N=250		HR 0.72 [0.51; 1.03]; p=0.0702		
yes	N=75	[36;]	N=75		HR 2.15 [0.98; 4.69]; p=0.0499		
EORTC QLQ-C30 (Pain) - TTC	N=327	22.1 [16.6; 28.8]	N=325	14.1 [11.2; 19.6]	HR 0.85 [0.69; 1.06]; p=0.158		⊕⊕⊕⊖
Age							
<65	N=126	33.4 [22.3;]	N=125	13.8 [8.5; 33.2]	HR 0.63 [0.43; 0.9]; p=0.0117		

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
≥65	N=201	13.9 [11.1; 20.3]	N=200	14.1 [11.1; 19.6]	HR 1.04 [0.79; 1.37]; p=0.7819		
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) - TTC	N=327	[;]	N=325	[;]	HR 0.9 [0.66; 1.23]; p=0.515		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) - TTC	N=327	[;]	N=325	[36.1;]	HR 0.68 [0.5; 0.93]; p=0.015		⊕⊕⊕⊖
del(17p)							
no	N=251		N=250	36.1 [34;]	HR 0.58 [0.41; 0.82]; p=0.0017		
yes	N=75		N=75	[30.3;]	HR 1.39 [0.67; 2.87]; p=0.3685		
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) - TTC	N=327	39.4 [;]	N=325	43.7 [34.8;]	HR 0.96 [0.72; 1.28]; p=0.7790		⊕⊕⊕⊖
del(17p)							

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
no	N=251	39.4 [;]	N=250	43.7 [32.7;]	HR 0.82 [0.59; 1.14]; p=0.2313		
yes	N=75	[22;]	N=75	[33.2;]	HR 1.77 [0.92; 3.38]; p=0.0815		
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) - TTC	N=327	[30.5;]	N=325	[25.3;]	HR 0.9 [0.7; 1.17]; p=0.450		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Constipation) - TTC	N=327	[36;]	N=325	36.3 [36.1;]	HR 1.16 [0.87; 1.55]; p=0.322		⊕⊕⊕⊖
IGHV Status							
mutated	N=79	[36;]	N=70	[22.2;]	HR 0.68 [0.36; 1.28]; p=0.2333		
not mutated	N=239	[33.1;]	N=239	36.3 [35.9;]	HR 1.42 [1.01; 2]; p=0.0433		
EQ-5D (VAS) - TTSD	N=327		N=325		HR 0.8 [0.59; 1.07]; p=0.128		⊕⊕⊕⊖

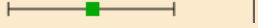
Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
Bulky Disease							
LDI <10 cm	N=30	[11;]	N=29	[22.6;]	HR 2.19 [0.77; 6.23]; p=0.1306		
LDI <5 cm	N=145		N=149	[34.8;]	HR 1.12 [0.73; 1.72]; p=0.6142		
LDi ≥10 cm	N=297		N=296	[35.9;]	HR 0.72 [0.52; 0.98]; p=0.0305		
LDi ≥5 cm	N=182		N=176		HR 0.6 [0.4; 0.9]; p=0.0132		
EORTC QLQ-C30 (Social Function) - TTC	N=327	27.7 [22.1;]	N=325	43.7 [30.6;]	HR 1.23 [0.96; 1.59]; p=0.102		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) - TTC	N=327		N=325		HR 1.02 [0.77; 1.35]; p=0.873		⊕⊕⊕⊖

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) - TTC	N=327	22.1 [14.3; 25]	N=325	24.9 [16.7;]	HR 1.09 [0.87; 1.36]; p=0.470		⊕⊕⊕⊖
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) - TTC	N=327	39.4 [33.1;]	N=325		HR 0.96 [0.74; 1.25]; p=0.768		⊕⊕⊕⊖
del(17p)							
no	N=251	[35.9;]	N=250	[30.5;]	HR 0.8 [0.59; 1.08]; p=0.1436		
yes	N=75	24.8 [16.6;]	N=75	[33.2;]	HR 1.74 [0.98; 3.09]; p=0.0538		
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) - TTD	N=327	39.4 [33.2;]	N=325		HR 0.89 [0.69; 1.15]; p=0.366		⊕⊕⊕⊖
del(17p)							

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
no	N=251	39.4 [30.5;]	N=250	30.5 [22.1;]	HR 0.78 [0.59; 1.03]; p=0.0814		
yes	N=75	[19.4;]	N=75	[30.7;]	HR 1.65 [0.87; 3.11]; p=0.1226		
EORTC QLQ-C30 (Role Function) - TTC	N=327	30.2 [19.9;]	N=325	30.5 [19.4;]	HR 1.01 [0.8; 1.28]; p=0.920		⊕⊕⊕⊕
AE (Any)	N=327	318 (97.25%)	N=325	321 (98.77%)	RR 0.98 [0.963; 1.006]; p=0.1648		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AE (CTCAE ≥3) - TTE	N=327		N=325		HR 0.96 [0.86; 1.06]; p=0.530		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
AE-Disc (Any) - TTE	N=327		N=325		HR 0.69 [0.5; 0.96]; p=0.028		⊕⊕⊕⊕ ^c
Geographic Region							
Asia	N=75		N=75		HR 0.69 [0.29; 1.68]; p=0.4136		

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
Europe	N=197		N=190		HR 0.8 [0.53; 1.24]; p=0.3214		
North America	N=52		N=59	[37.3;]	HR 0.14 [0.04; 0.49]; p=0.0003		
AESI - TTE ¹	N=327		N=325		HR 1.02 [0.85; 1.23]; p=0.875		⊕⊕⊕⊕ ^b
AESI - TTE ²	N=327		N=325		HR 0.95 [0.74; 1.22]; p=0.753		⊕⊕⊕⊕ ^b
Geographic Region							
Asia	N=75		N=75		HR 0.91 [0.52; 1.61]; p=0.7551		
Europe	N=197		N=190		HR 0.99 [0.68; 1.45]; p=0.9638		

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
North America	N=52		N=59	37.3 [25.3;]	HR 0.23 [0.09; 0.63]; p=0.0019		
AESI - TTE³	N=327		N=325		HR 0.55 [0.31; 0.97]; p=0.038		⊕⊕⊕⊕ ^b
Bulky Disease							
LDI <5 cm	N=143		N=149		HR 0.61 [0.17; 2.18]; p=0.4463		
LDi ≥5 cm	N=181		N=175		HR 0.09 [0.02; 0.38]; p<0.0001		
AESI - TTE⁴	N=327		N=325		HR 0.24 [0.12; 0.48]; p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^b
Geographic Region							
Asia	N=75		N=75		HR 0.97 [0.24; 3.89]; p=0.9693		

Outcome	Zanubrutinib N=327		Ibrutinib N=325		Effect Estimate		GRADE
Europe	N=197		N=190		HR 0.09 [0.03; 0.29]; p<0.0001		
North America	N=52		N=59		HR 0.34 [0.09; 1.29]; p=0.0969		
Sex							
female	N=112		N=93		HR 0.48 [0.19; 1.24]; p=0.1220		
male	N=212		N=231		HR 0.1 [0.03; 0.32]; p<0.0001		
SAE (Any) - TTE	N=327		N=325		HR 0.84 [0.71; 0.99]; p=0.043		⊕⊕⊕⊕ ^{b,c}
*Database cutoff: not reported							
1: Blutungen; 2: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE ≥3); 3: Herzerkrankungen (CTCAE ≥3); 4: Muskelspasmen							

Outcome	Zanubrutinib N=327	Ibrutinib N=325	Effect Estimate		GRADE
a: Fehlende Einzelauswertung der Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes (Progression); b: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; c: unklare Zuordnung als Nebenwirkung oder Progression der Grunderkrankung					
AE: Adverse Events; AE-Disc: Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation; AESI: Adverse Events of Special Interest; Any: Any Grade; Cognitive Function: Cognitive Function; Constipation: Constipation; CTCAE ≥ 3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥ 3 ; Diarrhea: Diarrhea; Dyspnea: Dyspnea; Emotional Function: Emotional Function; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; Fatigue: Fatigue; Global Health Status: Global Health Status; Insomnia: Insomnia; Lack of Appetite: Lack of Appetite; MCID: Minimal Clinically Important Difference; Nausea: Nausea; OS: Overall Survival; Pain: Pain; PFS: Progression-Free Survival; Physical Function: Physical Function; Role Function: Role Function; SAE: Serious Adverse Events; Social Function: Social Function; TTC: Time To Change ; TTD: Time to Deterioration ; TTE: Time To Event ; TTSD: Time to 1st Symptom Deterioration ; VAS: Visual Analogue Scale					

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels „Bukinsä“ mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patient*innengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder, jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren, eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR.

und

b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab.

und

c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib

und

d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst sowohl die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Rituximab, Bendamustin und Rituximab, Chlorambucil und Rituximab sowie Best-Supportive-Care, die einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie zur Auswahl stehen.

Zu den Patient*innengruppen b) bis d)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Brukinsa mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patient*innengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder, jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren, eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR.

und

b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab.

und

c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib

und

d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst sowohl die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Rituximab, Bendamustin und Rituximab, Chlorambucil und Rituximab sowie Best-Supportive-Care, die einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter

Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie zur Auswahl stehen.

Zu den Patient*innengruppen b) bis d)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Brukinsa mit dem Wirkstoff Zanubrutinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet ist die Behandlung erwachsener Patient*innen mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patient*innengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die weder einen BTK-Inhibitor noch einen BCL2-Inhibitor erhalten haben

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib sowie die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab oder, jeweils nur bei langem rezidivfreien Intervall und fehlenden genetischen Risikofaktoren, eine Chemoimmuntherapie mit FCR oder BR oder ClbR.

und

b) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab.

und

c) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die Monotherapie mit Ibrutinib

und

d) Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach einer Vortherapie mit mindestens einem BTK-Inhibitor und einem BCL2-Inhibitor

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst sowohl die Kombinationstherapie aus Idelalisib und Rituximab, Bendamustin und Rituximab, Chlorambucil und Rituximab sowie Best-Supportive-Care, die einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, des Allgemeinzustandes, von genetischen Risikofaktoren sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie zur Auswahl stehen.

Zu den Patient*innengruppen b) bis d)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

4 Literaturverzeichnis

1. Parikh S, Strati P, Tsang M, West C, Shanafelt T. Should IGHV status and FISH testing be performed in all CLL patients at diagnosis? A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016; 127(14):1752-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID/26841802/>
2. International CLLIPIwg. 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185642>
3. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel J, Flinn I, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395(10232):1278-1291. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305093/>
4. Tam C, Brown J, Kahl B, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(8):1031-1043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35810754/>
5. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin H, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2023; 14(1):2147. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37072421/>
6. Eichhorst B, Niemann C, Kater A, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023; 388(19):1739-1754. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37163621/>
7. Kater A, Owen C, Moreno C, Follows G, Bch B, Munir T, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. 2022;1
8. Barr P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022; 6(11):3440-3450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35377947/>
9. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020; 38(25):2849-2861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459600/>
10. Byrd J, Hillmen P, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(31):3441-3452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34310172/>
11. Hillmen P, Eichhorst B, Brown J, Lamanna N, O'Brien S, Tam C, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(5):1035-1045. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36395435/>
12. 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26486789>
13. Seymour J, Kipps T, Eichhorst B, D'Rozario J, Owen C, Assouline S, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration

- venetoclax-rituximab. Blood. 2022; 140(8):839-850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35605176/>
14. Aulakh S, Reljic T, Yassine F, Ayala E, Chavez J, Chanan-Khan A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with Richter syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2021; 14(1):33-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473105/>
 15. Kharfan-Dabaja M, Moukalled N, Reljic T, El-Asmar J, Kumar A. Reduced intensity is preferred over myeloablative conditioning allogeneic HCT in chronic lymphocytic leukemia whenever indicated: A systematic review/meta-analysis. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2018; 11(2):53-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197550/>
 16. Falchi L, Keating MJ, Marom EM, Truong MT, Schlette EJ, Sargent RL, et al. Correlation between FDG/PET, histology, characteristics, and survival in 332 patients with chronic lymphoid leukemia. Blood. 2014; 123:2783-90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615780>
 17. Mato A, Wierda W, Davids M, Cheson B, Coutre S, Choi M, et al. Utility of positron emission tomography-computed tomography in patients with chronic lymphocytic leukemia following B-cell receptor pathway inhibitor therapy. Haematologica. 2019; 104(11):2258-2264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID: 30923097/>
 18. Langerbeins P, Busch R, Anheier N, Durig J, Bergmann M, Goebeler ME, et al. Poor efficacy and tolerability of R-CHOP in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. Am J Hematol. 2014;89:E239-43. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25196783>
 19. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Cortes J, Thomas DA, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2003; 97:1711-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655528>
 20. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, Kurzrock R, O'Brien S, Wen S, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2008; 26:196-203. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182662>
 21. Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, Plunkett W, O'Brien S, Kipps TJ, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2013; 13:568-74. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810245>
 22. Dabaja BS, O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes JE, Thomas DA, Albitar M, et al. Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin (daunoXome), and dexamethasone (hyperCVXD) regimen in Richter's syndrome. Leuk Lymphoma. 2001; 42:329-37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699397>
 23. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, Stilgenbauer S, Bunjes D, Metzner B, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2012; 30:2211-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547610>
 24. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, D'Arco AM, De Filippi R, Marcacci G, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. American

- Journal of Hematology. 2006; 81:598-602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823816>
25. Chai K, Wong J, Weinkove R, Keegan A, Crispin P, Stanworth S, et al. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. Blood Adv. 2023; 7(1):20-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35882473/>
 26. Piechotta V, Mellinghoff S, Hirsch C, Brinkmann A, Iannizzi C, Neal N, et al. Effectiveness, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines for individuals with hematological malignancies: a systematic review. Blood Cancer J. 2022; 12(5):86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641489/>
 27. Villa D, Gubbay J, Sutherland D, Laister R, McGeer A, Cooper C, et al. Evaluation of 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination in adults with lymphoid malignancies receiving chemotherapy or following autologous stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2013; 54(7):1387-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23240909/>
 28. Svensson T, Kättström M, Hammarlund Y, Roth D, Andersson P, Svensson M, et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. Vaccine. 2018; 36(25):3701-3707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29748028/>
 29. Mullane K, Morrison V, Camacho L, Arvin A, McNeil S, Durrand J, et al. Safety and efficacy of inactivated varicella zoster virus vaccine in immunocompromised patients with malignancies: a two-arm, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2019; 19(9):1001-1012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399378/>
 30. Mullane K, Winston D, Wertheim M, Betts R, Poretz D, Camacho L, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. J Infect Dis. 2013; 208(9):1375-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23908479/>
 31. Dagneu A, Ilhan O, Lee W, Woszczyk D, Kwak J, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. Lancet Infect Dis. 2019; 19(9):988-1000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31399377/>
 32. Sodhi J, Raja W, Zargar S, Showkat A, Parveen S, Nisar S, et al. The efficacy of accelerated, multiple, double-dose hepatitis B vaccine against hepatitis B virus infection in cancer patients receiving chemotherapy. Indian J Gastroenterol. 2015; 34(5):372-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26531066/>
 33. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1(1):CD009075. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702150/>
 34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (chronisch lymphatische Leukämie; Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie). 2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/611/>
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Chronisch lymphatische Leukämie, nach mind. 1 Vorbehandlung). 2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/609/>
 36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), Erstlinie). 2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/908/>

-
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zanubrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie (CLL), rezidiert und/oder refraktär). 2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/910/>