

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089- 0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. April 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Acalabrutinib Monotherapie (Erstlinie)

veröffentlicht am 15. März 2021

Vorgangsnummer 2020-12-01-D-592

IQWiG Bericht Nr. 1076

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib (Calquence®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Dies ist eins von drei Verfahren zum Einsatz von Acalabrutinib (Calquence®) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), diesmal als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung. Acalabrutinib ist hier zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Acalabrutinib hat keinen Orphan-Drug-Status. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Acalabrutinib Monotherapie

Patienten	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für Therapie mit FCR geeignet	Fludarabin / Cyclophosphamid / Rituximab (FCR)	nicht belegt	-	nicht belegt	-
nicht für Therapie mit FCR geeignet	Bendamustin / Rituximab (BR) <u>oder</u> Chlorambucil / Rituximab oder Obinutuzumab	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
del(17p13)/TP53mut	Ibrutinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Dadurch entsprechen die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie den früheren Therapieempfehlungen, aber nicht dem Stand der Versorgung. Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Mehrzahl der Patienten ist Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper oder Venetoclax + Obinutuzumab.
- Bei der Therapieentscheidung wird als biologischer Marker auch der Mutationsstatus der Immunglobulinschwerkettengene (IGHV) berücksichtigt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Acalabrutinib ist die ELEVATE-TN-Studie, eine dreiarmlige, internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich von Acalabrutinib Monotherapie versus Acalabrutinib / Obinutuzumab versus Chlorambucil / Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und relevanter Komorbidität. Basis der Auswertungen des Dossiers ist der Datenschnitt vom 8. Februar 2019.
- Acalabrutinib führt gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab zu einer leichten, statistisch nicht signifikanten Steigerung der Remissionsraten und einer sehr deutlichen, statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,2; p < 0,0001).
- Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert. Dieser Parameter ist jedoch derzeit wegen der geringen Anzahl von Ereignissen nicht belastbar auswertbar. Auch langfristig wird die Auswertung nur eingeschränkt aussagekräftig sein, da bereits zum jetzigen Zeitpunkt der im Studiendesign vorgesehene Crossover bei Progress von 68% der Patienten wahrgenommen wurde.
- Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse ist unter Acalabrutinib niedriger als im Kontrollarm.
- Bei den Analysen zur Lebensqualität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Mit der Acalabrutinib-Monotherapie steht jetzt eine weitere Chemotherapie-freie und hoch wirksame Therapie für die Erstlinientherapie der CLL zur Verfügung.

2. Einleitung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa. Die CLL ist klinisch und biologisch heterogen [1, 2]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL) [3].

Jährlich treten ungefähr 5.600 CLL-Neuerkrankungen in Deutschland auf [4]. Das sind ungefähr 1,1% aller invasiven Krebsneuerkrankungen (ohne sonstige Tumoren der Haut), wobei der Anteil bei Männern bei 1,3% und der bei Frauen bei knapp unter einem Prozent liegt. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind seit Jahren bei beiden Geschlechtern weitgehend konstant. Die altersstandardisierten Sterberaten sinken dagegen leicht, bei Frauen etwas stärker als bei Männern.

3. Stand des Wissens

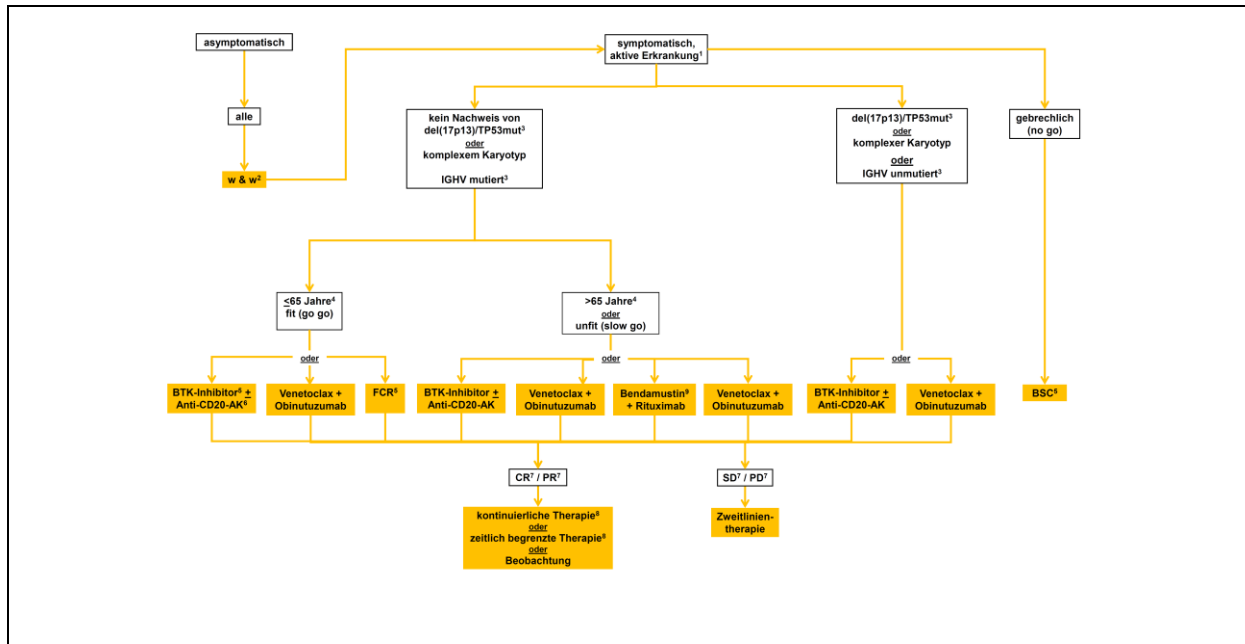
Die CLL kann durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, PI3K oder BCL2 behandelt werden. Die meisten Therapien induzieren dabei nur vorübergehende Remissionen. Die Behandlung mit FCR kann bei einem Teil von Patienten mit nicht mutierten IGVH-Schwerkettengen eine Langzeitremission von über 10 Jahren auslösen, so dass hier in der Literatur die potenzielle Kuration durch diese Therapie für diese Gruppe diskutiert wird [5, 6]. Eine weitere kurative Option, allerdings mit deutlichen Nebenwirkungen, ist die allogene Stammzelltransplantation.

Eine Therapieindikation besteht allgemein im Stadium Binet C sowie im Stadium Binet B oder A, wenn weitere Kriterien für eine Therapiepflichtigkeit erfüllt sind:

- Auftreten/Verschlechterung einer Anämie / Thrombozytopenie
- massive (>6 cm unter dem Rippenbogen), progrediente oder symptomatische Splenomegalie; Anmerkung: die Milzgröße ist individuell variabel in Abhängigkeit von Körpergröße und –gewicht
- massive (>10 cm im Durchmesser), progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie
- Lymphozytenverdopplungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50% Anstieg in 2 Monaten, ausgehend von einem Basiswert von mindestens 30.000 Lymphozyten/ μ l, und nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewollter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - Fieber unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion
 - schwerwiegende Fatigue

Die aktuelle Therapiestruktur ist in [Abbildung 1](#) zusammengefasst.

Abbildung 1: Erstlinientherapie der CLL [1]



→ nicht kurativ intendierte Therapie

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018; ² w & w – abwartendes Verhalten; ³ zur Methodik siehe [Kapitel 5.2](#). Diagnostik; ⁴ Altersgrenzen basieren auf den Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien; die Therapiewahl soll sich an der Komorbidität und weniger am kalendarischen Alter orientieren; ⁵ Therapie: BR – Bendamustin/Rituximab, BSC – Best Supportive Care, BTK-Inhibitor ± Anti-CD20-AK - Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Acalabrutinib, Ibrutinib, mit oder ohne Obinutuzumab/Rituximab; Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; ⁶ Anti-CD20-AK: die Zulassungsstudien wurden mit BTKI als Monotherapie (Ibrutinib) oder in Kombination mit den Anti-CD20 Antikörpern Obinutuzumab bzw. Rituximab durchgeführt; ⁷ CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel ist individuell zu treffen; ⁸ kontinuierliche Therapie bis zum Progress bei Ibrutinib, zeitlich begrenzte Therapie über 12 Monate bei Venetoclax, Beobachtung nach Chemotherapie; ⁹ Dosisreduktion von Bendamustin auf 70mg/m² (Tag 1+2) bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (slow go);

In der Erstlinientherapie orientiert sich die Wahl der Behandlungsoption an der Komorbidität, (ermittelt z.B. durch den CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) Score), am genetischen Status (17p Deletion, TP53 Mutation und IGHV Mutationsstatus), an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Acalabrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Diese Kinase spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B Lymphozyten. Die Daten randomisierter Studien in der Erstlinientherapie sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Gezielte Arzneimittel in der Erstlinientherapie der CLL

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵
Shanafelt, 2019 [7] Dossier	≤70 Jahre Erstlinie keine del17p	Fludarabin Cyclophosphamid, Rituximab (FCR)	Ibrutinib / Rituximab	529		n.e. vs n.e. ⁶ 0,39 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,34 p = 0,010
Moreno, 2019 [8],	≥65 Jahre	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Ibrutinib /	229	81,0 vs 91,2	22,2 vs n.e. 0,23	n.e. vs n.e.

Dossier	<65 Jahre + Komorbidität Erstlinie		Obinutuzu- mab		p = 0,0046	p < 0,0001	n. s. ⁸
Fischer, 2019 [9] Dossier	CIRS >6 oder Kreatinin- Clearance <70	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Venetoclax / Obinutuzu- mab	432	71,3 vs 84,7 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,35 p < 0,001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸
Sharman, 2020 [10]	CIRS >6 oder Kreatinin- Clearance <70	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib	356	79 vs 86 p = 0,08	22,6 vs n.e. 0,20 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,60 p = 0,16
Dossier	für FCR nicht geeignet	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib	198		23,2 vs n.e. 0,25 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,63 n. s. ⁸
Sharman, 2020 [10]	CIRS >6 oder Kreatinin- Clearance <70	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib + Obinutuzu- mab	358	79 vs 94 p < 0,0001	22,6 vs n.e. 0,10 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,47 p = 0,06
Dossier	für FCR nicht geeignet	Chlorambucil/ Obinutuzumab	Acalabrutinib + Obinutuzu- mab	198		n.e. vs n.e. 0,35 p < 0,001	n.e. vs n.e. n. s. ⁸

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Acalabrutinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind historisch nachvollziehbar, auch die Einteilung der Subgruppen entsprechend der Methodik der Fachgesellschaften, entsprechen aber (inzwischen) nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgungsrealität [1, 11]. Die aktuellen Empfehlungen sind in [Abbildung 1](#) graphisch dargestellt. Therapie-relevanter Entscheidungsparameter ist neben dem Allgemeinzustand und dem Nachweis einer 17p Deletion und/oder TP53-Mutation auch der Status der Immunglobulinschwerketten-Genumlagerung (IGHV).

Zweckmäßige Vergleichstherapie bei diesen Patienten ist heute Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper oder Venetoclax + Obinutuzumab.

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von ELEVATE-TN, einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-III-Studie mit diesen drei Studienarmen:

- Acalabrutinib
- Acalabrutinib/Obinutuzumab
- Chlorambucil/Obinutuzumab

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter ≥ 65 Jahre oder jüngere Patienten mit einer Critical Illness Rating Scale (CIRS) >6 und/oder einer Kreatinin-Clearance <70 ml/min. Weiteres Einschlusskriterium war ein ECOG-Status ≤ 2 . Crossover (Switching) war im Studiendesign vorgesehen. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 1. August 2019.

Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

Die Daten im Dossier des pU weichen von den publizierten Daten dadurch ab, dass der pU aus der Gesamtpopulation der Studienpatienten nur diejenigen ausgewertet hat, die für eine FCR-Therapie nicht geeignet gewesen wären.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist grundsätzlich ein sinnvoller Endpunkt, auch in Studien bei Patienten mit CLL. Allerdings stehen bei diesen Patienten angesichts des hohen Erkrankungsalters und des langen Krankheitsverlaufs oft andere Endpunkte im Vordergrund. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

Zum Datenschnitt waren (erfreulicherweise) $<10\%$ der Patienten verstorben. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings eine numerische Überlegenheit zugunsten von Acalabrutinib.

Im Studiendesign war Crossover (Switching) bei Progress vorgesehen. Im Dossier ist für 28 der 95 Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie dokumentiert. 19 der 28 Patienten (68%) erhielten Acalabrutinib bei Progress. Diese – medizinisch/ethisch sehr gut nachvollziehbare - hohe Crossover-Rate führt wahrscheinlich langfristig dazu, dass ein valider Vergleich der Gesamtüberlebenszeit in ELLEVATE-TN nicht möglich sein wird.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch die Acalabrutinib Monotherapie sehr deutlich und statistisch signifikant verlängert (HR 0,2). Der Median des progressionsfreien Überlebens war im Acalabrutinib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Der Median des progressionsfreien Überlebens im Kontrollarm entsprach exakt dem Median früherer Studien mit Chlorambucil/Obinutuzumab [8].

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Gesamtremissionsrate wird durch Acalabrutinib gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab mit **86** vs **79**% erhöht. Die Daten zum Ansprechen fehlen im Dossier des pU.

4. 3. 2. 3. Endpunkt Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die validierten EORTC-LQ-C30-Fragebögen eingesetzt. Hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

4. 3. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Die Rate von unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad 3/4 war in der Acalabrutinib Monotherapie signifikant niedriger als im Kontrollarm **49,7** vs **69,8**%. Schwere Nebenwirkungen der Acalabrutinib-Monotherapie im CTCAE-Grad 3/4 in der ELEVATE-TN-Studie waren Neutropenie (10%), Anämie (7%), Thrombozytopenie (3%) und Pneumonie (2%). Eine anfänglich auftretende, milde Diarrhoe (35%) ist meist selbstlimitierend. Unter Acalabrutinib können Arrhythmien auftreten, am häufigsten Vorhofflimmern bei 3-4% der Patienten. Die Therapie mit Acalabrutinib kann initial zu einer Lymphozytose aufgrund der Ausschwemmung von Leukämiezellen aus lymphatischen Kompartimenten. Weitere klinisch relevante Nebenwirkungen sind leichte Blutungen (39%) vor allem bei Prellungen, und Entwicklung bzw. Aggravierung einer arteriellen Hypertonie, bei 3% im CTCAE Grad 3. Acalabrutinib wird oral appliziert.

Die Rate von Therapieabbrüchen war mit **9** vs **14**% im Acalabrutinib-Arm niedriger als im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Aus methodischen Gründen werden die Daten zur Lebensqualität nicht ausgewertet. Diese Gründe sind nachvollziehbar. Der Vorschlag eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens bei Patienten, die nicht für FCR geeignet sind, stützt sich allein auf die geringere Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Angesichts einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,2 wirkt die Nicht-Berücksichtigung dieses patientenrelevanten Endpunktes bei einer chronischen Erkrankung inzwischen realitätsfern und inadäquat.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie der CLL ist derzeit in einem grundlegenden Wandel. Das betrifft die Selektion der jeweils geeigneten Patientenpopulation aufgrund klinischer und genetischer Marker, und die Selektion der optimalen Therapie. Für die Erstlinientherapie stehen zur Verfügung (jeweils in alphabetischer Reihenfolge):

- Zytostatika: Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin
- Anti-CD20 Antikörper: Obinutuzumab, Rituximab
- Gezielte, niedermolekulare Substanzen: Ibrutinib, Acalabrutinib, Venetoclax

Im folgenden Verfahren zu diskutieren sind:

Zulassung

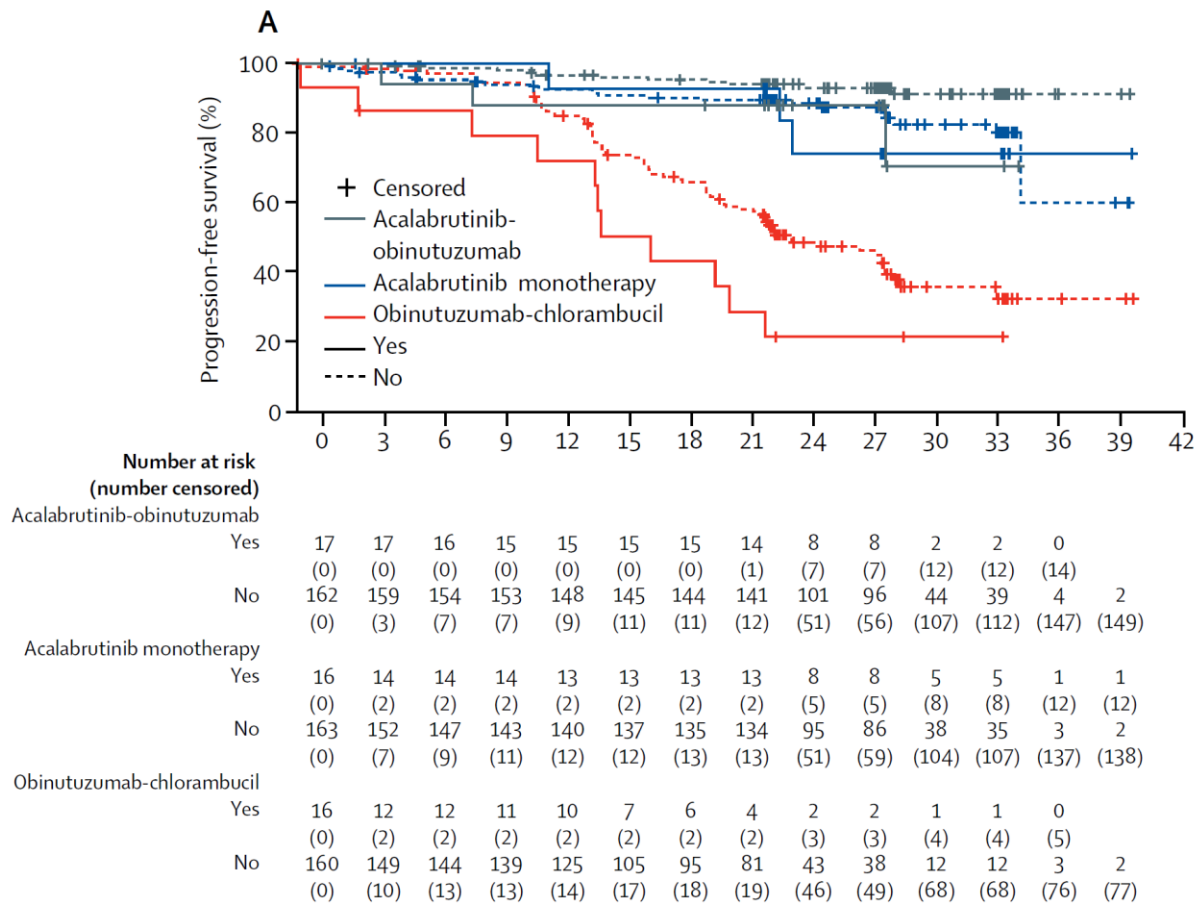
Die EU-Zulassung geht über die Zulassungsstudie hinaus und hat eine Zulassung für alle Patienten mit nicht vorbehandelter CLL ausgesprochen. Die Zulassungsstudie beschränkte sich auf Patienten mit relevanter Komorbidität, definiert an der Cumulative Illness Rating Scale oder einer Niereninsuffizienz. Angesichts des identischen Vorgehens bei der Zulassung von Ibrutinib und Venetoclax ist dieser Analogschluss zugunsten der jüngeren, fitten Patienten seitens der Zulassungsbehörden Patienten-orientiert und nachvollziehbar.

Subgruppen

Wir halten es für erforderlich, außer den etablierten Parametern wie Alter, Komorbidität und TP53-Status auch den IGHV-Mutationsstatus zu berücksichtigen. Patienten mit mutiertem IGHV haben auch unter Chemotherapie eine gute Langzeitprognose, während sie bei Patienten mit unmutiertem IGHV signifikant schlechter ist [11, 12]. Diese Differenzierung zeigt sich auch bei Acalabrutinib Monotherapie. Bei Patienten mit mutiertem IGHV findet sich kein signifikanter Unterschied im PFÜ zwischen Acalabrutinib und Chlorambucil/Obinutuzumab, während Patienten mit unmutiertem IGHV in hohem Maße von Acalabrutinib profitieren.

Bei Patienten mit del(17p13)/TP53mut ist Acalabrutinib ebenfalls hochwirksam, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Acalabrutinib bei Patienten mit del(17p13)/TP53mut [10]



Zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie im Therapiealgorithmus dargestellt, ist Acalabrutinib ± Obinutuzumab in der Versorgung eine Alternative zu Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper und Venetoclax + Obinutuzumab. Im indirekten Vergleich wirken die bisher verfügbaren Daten vergleichbar. Mangels direkt vergleichender Studien sind vor allem Parameter wie Nebenwirkungen und Therapiedauer bei einer Entscheidung relevant. Bei Patienten mit IGHV-Mutation kann auch eine Chemotherapie diskutiert werden.

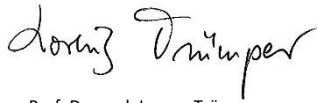
6. Literatur

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie>
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-032OL.html>
3. Kreuzer KA et al.: Monoklonale B Lymphozytose, 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-b-lymphozytose/@@guideline/html/index.html>


4. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 10. Ausgabe 2015. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
5. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)
6. Fischer K, Bahlo J, Fink AM et al.: Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 127:208-215, 2016. DOI: [10.1182/blood-2015-06-651125](https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125)
7. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE et al.: Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 381:432-443, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073)
8. Moreno C, Greil R, Demirkan F et al.: Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:43-56, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5)
9. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J et al.: Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* 380:2225-2236, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1815281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815281)
10. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W et al.: Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 395:1278-1291, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2)
11. Burger JA, Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 383:460-473, 2020. DOI: [10.1056/NEJMra1908213](https://doi.org/10.1056/NEJMra1908213)
12. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M et al.: Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized phase 3 CLL14 Trial. <https://library.eha-web.org/eha/2020/eha25th/294975/othman.al-sawaf.fixed-duration.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dcll14>
13. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A-M, et al. First-Line Treatment with Fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group. *Lancet* 376:1164-1174, 2010. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)
14. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka A, et al.: Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 123:3247-3254, 2014. DOI: [10.1182/blood-2014-01-546150](https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Johannes Schetelig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden), Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer (Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Innere Medizin I, Homburg) und Prof. Dr. Clemens Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand