

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

5. August 2020

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

Venetoclax

veröffentlicht am 15. Juli 2020

Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533

IQWiG Bericht Nr. 946

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Venetoclax (Venclyxto®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. 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 ein weiteres Verfahren zum Einsatz von Venetoclax (Venclyxto®) bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), diesmal für die Erstlinientherapie und in Kombination mit Obinutuzumab. Venetoclax ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL. Venetoclax 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 Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab

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	Hinweis	nicht belegt	
del(17p13)/TP53mut	Ibrutinib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	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. Bei der Therapieentscheidung wird als biologischer Marker auch der Mutationsstatus der Immunglobulinschwerkettengene (IGHV) berücksichtigt, bei der Wahl der Arzneimittel vor allem Ibrutinib ± Anti-CD20-Antikörper.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Venetoclax ist die CLL14-Studie, eine von der Deutschen CLL-Gruppe (DCLLSG) initiierte, internationale, multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich von Venetoclax / Obinutuzumab versus Chlorambucil / Obinutuzumab bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL und relevanter Komorbidität.
- Venetoclax / Obinutuzumab führt gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab zu einer Steigerung der Remissionsraten und einer sehr deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,35), nicht jedoch der Gesamtüberlebenszeit. Die Rate der MRD-Negativität im peripheren Blut wird von 35 auf 76% gesteigert.
- Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich, auch nicht die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.
- Bei den Analysen zur Lebensqualität zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.
- Ein umfassender, unabhängiger HTA-Bericht mit fundierter Analyse der Daten unter Hinzuziehung von medizinischen Experten und Patienten liegt nicht vor.

Mit Venetoclax / Obinutuzumab steht jetzt eine weitere Chemotherapie-freie und hoch wirksame Therapie für die Erstlinientherapie der CLL zur Verfügung. Die Therapiedauer ist auf 12 Zyklen (1 Jahr) beschränkt. Die Therapiedauer ist auf 12 Zyklen (1 Jahr) beschränkt.

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

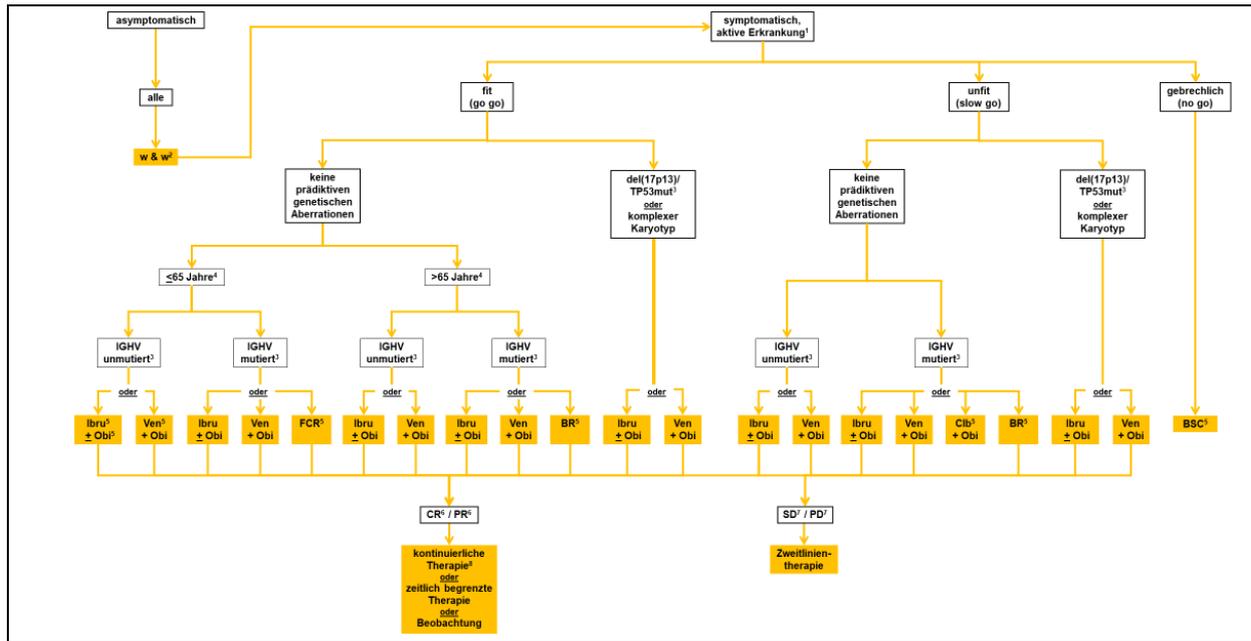
Die CLL kann durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder die Behandlung mit spezifischen Inhibitoren z. B. gegen BTK, PI3K oder BCL2 behandelt werden. Die meisten Therapien induzieren dabei nur vorübergehende Remissionen. Die Behandlung mit FCR kann bei einem Teil von Patienten mit nicht mutierten IGVH-Schwerekettengen 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 (Entwurf der aktualisierten Onkopedia-Leitlinie)



➔ palliativer Therapieansatz;

¹ aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL 2018 [13]; 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, Clb+Obi – Chlorambucil mit Obinutuzumab, FCR – Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab, Ibru±Obi – Ibrutinib mit oder ohne Obinutuzumab, Ven + Obi – Venetoclax mit Obinutuzumab; ⁶ 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, an der Nierenfunktion und weniger am kalendarischen Alter. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor von BCL-2. BCL-2 unterdrückt den physiologischen Prozess der Apoptose (programmierter Zelltod). BCL-2 ist bei der CLL überexprimiert und trägt wesentlich zur Ausdehnung der CLL trotz der geringen Proliferationsrate der leukämischen Zellen bei. 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], Dossier	≥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 / Obinutu- zumab	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

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 Venetoclax

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind historisch nachvollziehbar, auch die Einteilung der Subgruppen entsprechend der Methodik der Fachgesellschaften [10], entsprechen aber (inzwischen) nicht mehr dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgungsrealität [11]. Die aktuellen Empfehlungen sind in [Abbildung 1](#) graphisch dargestellt. Therapie-relevanter Entscheidungsparameter ist neben dem Allgemeinzustand und dem Nachweis einer TP53-Mutation inzwischen auch der Status der Immunglobulinschwerketten-Genumlagerung (IGHV).

4. 2. Studien

Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers sind die Daten von CLL14, einer von der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) initiierten, internationalen, multizentrischen, randomisierten, nicht verblindeten Phase-III-Studie zum Vergleich von Venetoclax/Obinutuzumab versus Chlorambucil/Obinutuzumab bei Patienten mit relevanter Komorbidität. Zu den Risikofaktoren gehörten ein Critical Illness Rating Scale (CIRS) >6, eine Kreatininclearance <70ml/min oder eine del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Zahlreiche deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Letzter Datenschnitt für die Auswertungen des Dossiers war der 23. August 2019.

Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

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.

Nach 24 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zu diesem Zeitpunkt waren (erfreulicherweise) <15% der Patienten verstorben.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median war in beiden Studienarmen beim letzten Datenschnitt nicht erreicht. Venetoclax / Obinutuzumab

führt gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,35.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Gesamtremissionsrate wird durch Venetoclax / Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil / Obinutuzumab mit **71,3** vs **84,7%** signifikant erhöht, insbesondere die Rate kompletter Remissionen ist mit **59,5** vs **23,1%** sehr hoch. Die zusätzlich durchgeführten Analysen zu Minimal Residual Disease (MRD) zeigen MRD-Negativität im peripheren Blut unter Venetoclax / Obinutuzumab bei **76** vs **35%** im Kontrollarm [10].

4. 3. 2. 3. Endpunkt Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die Fragebögen von EORTC-LQ-C30, EQ-5D-VAS und MDASI-RCT verwandt. In keinem der Datenschnitte fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

4. 3. 3. Endpunkt Nebenwirkungen

Die Rate von unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad 3/4 war in den beiden Studienarmen mit **78,8** vs **76,6%** etwa gleich hoch. Häufigste Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Venetoclax/Obinutuzumab-Arm auftraten, waren Infektionen (17,5%), Neutropenie (13,7%), Infusionsassoziierte Symptome (9,0%), Thrombozytopenie (8,0%) und Anämie (5,2%).

Keine dieser Nebenwirkungen trat im Venetoclax/Obinutuzumab-Arm häufiger als im Kontrollarm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen war mit **16,0** vs **15,4%** ebenfalls in den beiden Studienarmen gleich hoch.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist sehr kurz. Aus methodischen Gründen findet keine umfassende Bewertung der Daten statt. Aktuelle Ergebnisse zu prädiktiven Markern zum IGHV-Mutationsstatus werden erwähnt, aber nicht analysiert.

Angaben zur Beteiligung von Fachexperten und Patienten fehlen im Bericht.

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, Cyclophosphamid, Fludarabin
- Anti-CD20 Antikörper: Obinutuzumab, Rituximab
- Gezielte, niedermolekulare Substanzen: Ibrutinib, 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 Vorgehens bei der Zulassung von Ibrutinib und angesichts der hohen Überlegenheit von Venetoclax gegenüber Chlorambucil ist diese „Großzügigkeit“ der Zulassungsbehörden Patientenorientiert und nachvollziehbar.

Subgruppen

Wir halten es inzwischen 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 FCR eine gute Langzeitprognose, während sie bei Patienten mit unmutiertem IGHV unter FCR signifikant schlechter ist [11, 12]. Letztere profitieren von Ibrutinib und auch von Venetoclax.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

In der Versorgung wirkt der Therapiealgorithmus komplex, ist aber klar strukturiert. Entsprechend den Zulassungsbedingungen ist Venetoclax / Obinutuzumab eine Alternative zu Ibrutinib \pm Anti-CD20-Antikörper. 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.

Im kurzen IQWiG-Bericht wird diskutiert, ob die Dauer der Chlorambucil-Therapie in der CLL14-Studie angemessen ist. Hierzu ist klar festzuhalten, dass eine über 1 Jahr hinausgehende Therapie mit Chlorambucil in der Regel bei vielen Patienten zu erheblicher Myelosuppression führt, daher schlicht nicht durchführbar ist, sowie keine Verbesserung des Ansprechens zu erwarten ist jenseits dieser Zeit (mediane Zeit des Optimums des Ansprechens bei etwa 9 Monaten). Es wurde in dieser Studie bereits besonders lang verabreicht, um einen möglichst kompetitiven Vergleichsarm zu verwenden. In der Versorgung gibt es hier die Empfehlung, Chlorambucil bis zum Zeitpunkt des optimalen Ansprechens zu geben (i.d.R. maximal 9 Monate). In der CLL14-Studie waren bis zu 12 Zyklen vorgesehen. In der S3-Leitlinie werden nur 6 Zyklen empfohlen, da die große Mehrzahl der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits eine Remission erreichen und die meisten Studien dieses Regime verwendet haben. Die längere Therapiedauer in CLL14 kann einen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben haben, allerdings würde dadurch der Effekt von Venetoclax/Obinutuzumab eher unterschätzt.

Mit Venetoclax / Obinutuzumab steht jetzt eine weitere Chemotherapie-freie und hoch wirksame Therapie für die Erstlinientherapie der CLL zur Verfügung. Sie ist eine vorteilhafte Option vor allem für die Patienten, welche nicht von einer FCR-Therapie profitieren oder bei denen kardiovaskuläre Probleme unter der Dauer-Therapie mit BTK-Inhibitoren zu erwarten sind (relative Kontraindikation).

6. Literatur

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2019. <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/S1473-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(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. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_schriftenreihe_Bd8-2016_final.pdf
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. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Michael Hallek (Universität zu Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. S. Stilgenbauer (Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Innere Medizin und Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten, Ulm) und Prof. Dr. C. Wendtner (Klinikum Schwabing, Klinik für Klinik für 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. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand