

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-137 Venetoclax

Stand: Juni 2019

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

Venetoclax

In Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der nicht-vorbehandelten CLL

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

- allogene Stammzelltransplantation

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

Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab

Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

Beschlüsse vom 15. Juni 2017 und 16. Mai 2019 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Venetoclax	<u>Neues Anwendungsgebiet:</u> Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).
Zytostatische Wirkstoffe	
Bendamustin L01AA09 Levact®	Primärtherapie bei chronisch-lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist. Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie. [...]
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
Fludarabin L01BB05 Bendarabin®	Therapie der chronischen-lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei Patienten mit ausreichender Knochenmarksreserve. Die First-Line-Therapie mit Bendarabin 50 mg sollte nur bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortgeschrittenen Erkrankung.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. [...]
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

BCL-2-Inhibitoren

<p>Venetoclax L01XX52 Venclyxto®</p>	<p>Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.</p> <p>Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.</p>
----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Anti-CD-20-Antikörper

<p>Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®</p>	<p>Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)</p>
<p>Rituximab L01XC02 MabThera®</p>	<p>MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nichtvorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]</p>

Glucocorticoide

<p>Prednisolon H02AB06 Dermosolon®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (DS e) [...]</p>
<p>Prednison H02AB07 Cutason®</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie [...]</p>

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

<p>Cytarabin L01BC01 ARA-cell®</p>	<p>ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen</p>
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome [...]</p>
<p>Trofosamid L01AA07 Ixoten®</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-137 (Venetoclax)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Juni 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	31
Referenzen	33

Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
auto-hsct	autologous hsct
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	bendamustine + rituximab
Chl	Chlorambucil
CHOP	Cyclophosphamid/Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin)/Vincristin/ Predniso(lo)n
CLB	Chlorambucil
CLB-Ob	chlorambucil + obinutuzumab
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CR	Complete Response
CVP	cyclophosphamide/vincristine/prednisolone
DAEs	due to adverse events
FC	Fludarabine + cyclophosphamide
FCR	fludarabine + cyclophosphamide + rituximab
FR	fludarabine + rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GURU	Guideline Resource Unit
hdt	high-dose consolidation therapy
HR	Hazard Ratio
HSCT	haematopoietic stem-cell transplantation
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	independent review committee
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence

MRD	minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	progression-free survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RR	Response Rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SLR	systematic literature review
TDs	total discontinuations
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische lymphatische Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 356 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 – Venetoclax

Anwendungsgebiet

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Dezember 2016):

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten.

Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

Vergleichstherapie

Keine

Venetoclax ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.
- Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom

15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten)

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).

Hinweis:

Über den Zusatznutzen von Ibrutinib für nicht-vorbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:
Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:

Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungstatus

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:

Best-Supportive Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

1a) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Chemoimmuntherapie nicht infrage kommt und die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib

Anwendungsgebiet

(...) Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Vergleichstherapie

(...) Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

(...) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2015 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab

Anwendungsgebiet

Obinutuzumab (GazyvaroTM) in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind.

Vergleichstherapie

Keine

Obinutuzumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens

für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Vidal et al., 2016 [11].

Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Fragestellung

To evaluate the role of chlorambucil in the frontline treatment of patients with CLL/SLL with an emphasis on unfit patients, we performed a meta-analysis comparing chlorambucil to other therapeutic regimens.

Methodik

Population:

- untreated patients with CLL/SLL

Note: subgroup analysis by disease stage; treatment regimen; patient age (up to and >65 years); type of comparator protocol and decade of publication (2005–2015, 1994–2004, 1993 and earlier) were planned

Intervention:

- chlorambucil

Komparator:

- non-chlorambucil therapy

Endpunkte:

- OS (primary endpoint); PFS (as defined in each trial), quality of life, response rates and toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Until 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Assessment of allocation concealment, generation of the allocation sequence, blinding and incomplete outcome reporting /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials that compared purine analogs, alkylators, alemtuzumab and ibrutinib to chlorambucil (4869 patients)

Qualität der Studien:

- This evidence was graded as moderate to high for quality

Studienergebnisse:

- Overall survival: No effect

- Subgroup and sensitivity analyzes of OS: Hazard ratio of death was not affected by the type of comparator chemotherapy regimen (CVP, CHOP, fludarabine containing, anthracycline containing regimen) or by patients' median age.
- When ibrutinib was compared with chlorambucil a clear OS benefit was shown. When patients younger than 65 were treated with purine analogs compared with chlorambucil the HR of death was 0.84, 95% CI 0.7–1.01, $p=0.06$, and for CVP compared with chlorambucil the HR was 1.02, 95% CI 0.85–1.23, $p=0.83$.
- A sub-group analysis of trials that included only patients 65 years and older, the HR is 1.06, 95% CI 0.68–1.64 (462 patients). The quality of these outcomes was graded as moderate due to the clinical heterogeneity in the comparator intervention.
 - It was not possible to pool data of unfit patients only as this data was not reported separately in the trials.
 - Results were not reported according to the disease stage, and patients' age in most trials except for one which indeed showed no difference of effect according to age or stage.
- Progression free survival (8 studies & additional data on PFS was obtained from an individual patient data meta-analysis):
 - A statistically significant PFS benefit was shown for treatment with purine analogs treatment, compared with chlorambucil (HR of progression or death 0.78, 95% CI 0.69–0.87, I² of heterogeneity 78%, $p=0.0004$), with bendamustine (HR 0.28, 95% CI 0.19–0.42), [14] with alemtuzumab: (HR 0.58, 95% CI 0.43–0.78) and with ibrutinib (HR 0.16, 95% CI 0.09–0.28).
- Response rate (RR) (17 trials for complete response (CR): CR rate was statistically significantly higher with chemotherapy not containing chlorambucil compared with chlorambucil, RR 1.79, 95% CI 1.58–2.02, I² of heterogeneity=90%, $p<0.00001$.
 - Due to high statistical heterogeneity, a post hoc sub-group analysis according to the type of comparator and also by the type of publication was performed: When CVP was compared with chlorambucil (3 trials, 498 patients) the RR was 1.12, (95% CI 0.88–1.43, I²=25%). The response rate was better with purine analogs, although statistical heterogeneity remained significantly high in analysis of purine analogs-containing regimens compared with chlorambucil (RR 2.55, 95% CI 2.06–3.15, I² of heterogeneity=89%, 6 trials, 1732 patients), and for bendamustine (RR 6.78, 95% CI 3.51–13.09, 2 trials, 445 patients).
 - Overall (partial and complete) response rate was statistically significantly higher with purine analogs compared with chlorambucil (RR 1.27, 95% CI 1.20–1.35, I² of heterogeneity=82%, seven trials), bendamustine (RR 2.22 95% CI 1.72–2.88), alemtuzumab (RR 1.50 95% CI 1.28–1.77) and ibrutinib (RR 2.33 95% CI 1.83–2.97), but were not statistically significantly different when CVP and CHOP were compared with chlorambucil.
- No pooled analyses regarding: QoL
- Safety: In all trials, the rate of infection was higher for treatment without chlorambucil than in the chlorambucil groups. Only a minority of the trials reported on grade 3 or 4 infections and it was not possible to pool these results. Data allowed for meta-analysis of infections of purine analog treatment compared with chlorambucil [RR 1.31, 95% CI 1.07–1.59 (1535 patients, 5 trials) in favor of chlorambucil]

- The risk of secondary malignancies was not increased with chlorambucil.

Anmerkung/Fazit der Autoren

To conclude based on our results and the study by Goede et al., for the unfit patients with CLL/SLL, the two evidence-based treatment alternatives are chlorambucil in combination with obinutuzumab or ibrutinib as these regimens showed improved OS of patients with CLL/SLL. Unfit patients are underrepresented in clinical trials. As unfit patients is a group of patients that needs special considerations, and treatment other than the conventional FCR given for fit patients, more studies focusing on this group are required.

Ladyzynski et al., 2015 [8].

A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis to compare survival data of therapies for previously untreated CLL

Methodik

Population:

- previously untreated CLL patients

Note: two subgroups including younger/fit patients and older/unfit patients were analysed → The network meta-analysis was conducted using the whole group and these two subgroups of RCTs.

Intervention/Komparator:

- primary agents in CLL therapy (see results)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Until January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine RCTs for PFS and six for OS

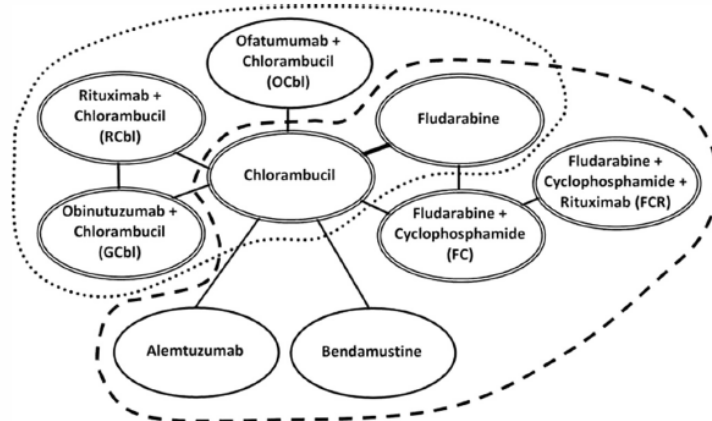


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup of trials in older/unfit patients is surrounded by the dotted line.

Qualität der Studien:

- The Jadad Score ranged from 1-3. Relatively low scores resulted from the fact that none of the studies was double-blinded.

Studienergebnisse:

- In younger/fit patients
 - a median of projected mean PFS of: 19, 26, 31, 43, 51 and 75 months for chlorambucil, fludarabine, alemtuzumab, fludarabine with cyclophosphamide (FC), bendamustine and fludarabine with cyclophosphamide and rituximab (FCR), respectively were obtained.
 - A median OS of: 59, 66, 66, 70 months for FC, chlorambucil, FCR and fludarabine, respectively was noted.
- In older/unfit patients
 - A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OCb) or rituximab (RCb) or obinutuzumab (GCb), respectively was noted.
 - A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RCb, chlorambucil and GCb, respectively was obtained.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results suggest that FCR has higher potential of preventing CLL progression in younger/fit patients in terms of a median of the projected mean PFS not only over four therapy options, which were a subject of the previous meta-analysis, but also over bendamustine. However, the best efficacy of FCR in terms of the projected mean PFS does not entail prolonging of median OS in comparison with chlorambucil and it is outperformed by a few months by fludarabine monotherapy in this group of patients. In older/unfit patients obinutuzumab with chlorambucil demonstrates longer median of the projected PFS than chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab or with rituximab. The highest potential of GCb of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient's overall survival.

3.4 Leitlinien

Owen C et al., 2018 [10].

Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia

Fragestellung

A group of clinical experts from across Canada developed a national evidence-based treatment guideline to provide health care professionals with clear guidance on the first-line management of CLL.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Leitliniengremiums nicht beschrieben (clinical experts);
- Interessenkonflikte dargelegt, Umgang mit Interessenskonflikten nicht beschrieben;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz nach NCCN System;
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist in einem der Empfehlung vorangestellten separaten Abschnitt dargestellt;
- Überprüfung der Aktualität nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- initial literature search, plus two updates, queried 3 databases (medline, PubMed, and the Cochrane Database of Systematic Reviews) to identify meta-analyses, randomized controlled trials, and single-arm prospective studies published between January 2000 and July 2017

LoE / GoR

TABLE I U.S. National Comprehensive Cancer Network categories of evidence and consensus

Category	Criteria
1	Based on high-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate.
2A	Based on lower-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate.
2B	Based on lower-level evidence, there is consensus that the intervention is appropriate.
3	Based on any level of evidence, there is major disagreement that the intervention is appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- „Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter, aktueller, höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“

Empfehlungen

How should asymptomatic early-stage cll be managed?

- For asymptomatic patients with early-stage cll who do not meet the indications for therapy established by the International Working Group on CLL guidelines (Table iv), clinical observation only is recommended⁶ (level of evidence: category 2A).

How should advanced symptomatic cll be managed?

- For fit younger patients without del(17p) or TP53 mutation, we recommend fcr as the preferred first-line treatment (level of evidence: category 1).
- For fit elderly patients (more than 65 years of age) without del(17p) or TP53 mutation, br is a reasonable treatment option and could be used in preference to fcr because of lesser toxicity (level of evidence: category 2A).
- For less-fit patients, for whom fludarabine therapy is considered inappropriate, and who do not have del(17p) or TP53 mutation, treatment with Clb–obinutuzumab or with ibrutinib monotherapy is recommended. In the absence of a prospective rct comparing ibrutinib therapy with Clb–obinutuzumab (a current standard chemoimmunotherapeutic option in this population in Canada), it is not possible to determine which regimen is optimal in terms of long-term survival and toxicity (level of evidence: category 1).
- Patients with del(17p) or TP53 mutation should be offered ibrutinib as first-line treatment because of demonstrated high response rates and potentially long-lasting remissions in this high-risk population (level of evidence: category 2A).

Summary of Evidence:

Fit Patients (Without del(17p) or TP53 Mutation):

Purine analogs have replaced Clb as the backbone of first-line chemotherapy for physically fit patients, based on the results of numerous rcts (supplemental Table 2). Fludarabine remains the best-studied purine analog and the one most commonly prescribed for cll. Based on improved os and a 2-year improvement in median pfs, the randomized gclsg cl8 trial of untreated physically fit patients (cirs score ≤ 6) established rituximab–fc (compared with fc chemotherapy alone) as the standard of care. Subgroup analysis of prognostic factors showed that the positive effect of fcr was consistent in most prognostic groups and that the benefit of fcr was most pronounced in patients with mutated IGHV³⁰. However, fcr did not improve the survival of patients with del(17p) or TP53 mutation^{30–32}.

Several phase ii studies have been initiated with the intent of improving the fcr regimen (supplemental Table 3); to date, however, few rcts determining the efficacy of those treatments in comparison with fcr have been reported. Two studies investigated the addition of alemtuzumab to fc, observing greater toxicity related to infections (Table v)^{34,58}. Preliminary results from a randomized phase ii study (Cancer and Leukemia Group B 10404) evaluating fr (fludarabine–rituximab), fr followed by 6 months of lenalidomide consolidation, and fcr in previously untreated patients with cll have recently been reported and demonstrated shorter pfs with fr than with fcr⁶⁶.

Bendamustine regimens have also been investigated as first-line therapy in prospective trials^{35,51,59,60}. In the international randomized phase iii noninferiority study cll10, the gclsg evaluated the efficacy and tolerability of br (bendamustine–rituximab) compared with fcr for the first-line treatment of fit patients with cll without del(17p)^{35,59,60}. Median pfs was significantly longer in the fcr arm. Physically fit subgroups derived the most benefit from fcr therapy, but the difference in pfs between treatment groups was nonsignificant for patients more than 65 years of age and for those with a cirs score of 4–6 or the presence of more than 1 cirs item. After 5 years, no difference in os was observed between the treatment arms; however, during treatment, infections were more frequent with fcr, especially in patients 65 years of age and older.

Less-Fit Patients (Without del(17p) or TP53 Mutation):

The gclsg cll11 trial investigated Clb in combination with anti-CD20 antibodies in previously untreated patients with cll and comorbidities, demonstrating prolonged pfs and os with the addition of anti-CD20 therapy^{61,62}. Compared with ClbR (Clb–rituximab) treatment, treatment with Clb–obinutuzumab resulted in longer pfs and higher rates of complete response.

The international complement 1 study demonstrated similarly improved pfs with a combination of the anti-CD20 antibody ofatumumab and Clb compared with Clb alone; however, at the time of publication, no difference in os had been

reported⁶⁴. The randomized phase iii mable study evaluated the efficacy and safety of br compared with ClbR in an older less-fit cll population⁶⁵. In previously untreated patients, pfs was longer with br than with ClbR. The magnitude of the benefit (10 months) was relatively modest; however, the Clb dose was considerably higher than in the cll11 trial. Grade 3 adverse events were more common with br than with ClbR, driven by a slightly higher rate of infection.

In the phase iii randomized resonate-2 trial (pcyc-1115), ibrutinib was compared with Clb monotherapy in previously untreated patients with cll for whom fludarabine based therapy was considered inappropriate⁶³. Compared with Clb, ibrutinib was associated with longer pfs (median: not reached vs. 18.9 months), significantly prolonged os, and an 84% reduction in the risk of disease progression or death. The study has been criticized for its use of Clb monotherapy as a comparator because Clb was not a standard-of-care treatment option at the time of the study.

Patients with del(17p) or TP53 Mutation, or Both:

Patients who have del(17p) or TP53 mutation often respond poorly to standard chemotherapy regimens, including fcr³⁰⁻³². Alemtuzumab, in combination with other agents, has been studied in prospective trials in this high-risk population^{67,68}. The results from those studies suggest that treatment regimens containing alemtuzumab (compared with standard chemoimmunotherapy) might confer a modest improvement in responses for cll with del(17p) or TP53 mutation; however, confirmatory phase iii studies are required to assess the potential benefit of those therapies. Two prospective phase ii trials have reported results for single-agent ibrutinib in previously untreated patients with high-risk cll^{63,70,71}. In one study, 51 patients (35 untreated) with del(17p) or TP53 mutation were treated with ibrutinib, achieving impressive pfs and os results⁷⁰. Although the experience with ibrutinib as first-line treatment for patients with cll and a del(17p) or TP53 mutation is still limited, current data suggest that this agent might provide durable disease control in treatment-naïve patients with cll having del(17p) or TP53 mutation.

In which patients should additional treatment be considered after a response to first-line induction therapy?

- No current high-quality evidence supports the use of maintenance therapy in patients with cll after firstline therapy (level of evidence: category 2A).
- Given the lack of a survival benefit, we do not recommend hdt with auto-hsct in its current form as a consolidative approach after first-line therapy (level of evidence: category 2A).
- Allo-hsct is not currently recommended as part of first-line therapy for cll (level of evidence: category 2B).

Referenzen aus Leitlinien

6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. on behalf of the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446–56.
30. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after fcr chemoimmunotherapy in previously untreated patients with cll: updated results of the cll8 trial. *Blood* 2016;127:208–15.
31. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. on behalf of the International Group of Investigators and the German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164–74.
32. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the cll8 trial. *Blood* 2014;123:3247–54.
34. Geisler CH, van T' Veer MB, Jurlander J, et al. Frontline lowdose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk cll. *Blood* 2014;123:3255–62.
51. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase ii trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3209–16.
58. Lepretre S, Aurran T, Mahe B, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* 2012;119:5104–10.
59. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (f), cyclophosphamide (c), and rituximab (r) (fcr) versus bendamustine and rituximab (br) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (cll): results of a planned interim analysis of the cll10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (gcllsg). *Blood* 2013;122:526.
60. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (f), cyclophosphamide (c), and rituximab (r) (fcr) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (b) and rituximab (br) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (cll): final analysis of an international, randomized study of the German cll Study Group (gcllsg) (cll10 study). *Blood* 2014;124:19.
61. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with cll and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101–10.
62. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the cll11 study. *Leukemia* 2015;29:1602–4.
63. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373:2425–37.

64. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (complement 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1873–83.
65. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica* 2018;103:698–706.
66. Ruppert AS, Byrd JC, Heerema NA, et al. A genetic risk stratified, randomized phase 2 Intergroup study of fludarabine/antibody combinations in symptomatic, untreated chronic lymphocytic leukemia (cll): results from Cancer and Leukemia Group B (calgb) 10404 (Alliance) [abstract 7503]. *J Clin Oncol* 2017;35:. [Available online at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7503; cited 9 September 2018]
67. Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the National Cancer Research Institute cll206 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1647–55.
68. Mauro FR, Molica S, Laurenti L, et al. on behalf of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Working Party for Chronic Lymphoproliferative Disorders. Fludarabine plus alemtuzumab (fa) front-line treatment in young patients with chronic lymphocytic leukemia (cll) and an adverse biologic profile. *Leuk Res* 2014;38:198–203.
70. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169–76.
71. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:48–58.

Garcia-Marco JA et al., 2017 [1].

Spanish Society of Hematology and Hemotherapy and the Spanish Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC)

Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To obtain a consensus document with the most up-to-date information regarding treatment recommendations for CLL

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Leitliniengremium nicht beschrieben (group of experts from the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy and the Spanish Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC))
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Leitlinie gibt keine eindeutigen Empfehlungen, sondern fasst Evidenz analog eines SR zusammen und leitet daraus einen Therapiealgorithmus ab
- Überprüfung der Aktualität wird nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- we reviewed the studies published in the MEDLINE and EMBASE databases and the abstracts reported at the annual meeting of the American Society of Hematology (2015). It was limited to studies conducted in humans from 2010 to 2016 (January).

LoE/GoR

- In those areas where no scientific evidence was reported, the group of experts provided consensus recommendations based on their clinical experiences.

Table 1
Levels of evidence and degrees of recommendation.

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

Sonstige methodische Hinweise

- This document is an update of the guidelines published in 2013.
- „Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter, aktueller, höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“

Empfehlungen: First-line therapy for CLL

CLL Treatment of the patient without comorbidity, that is, with adequate physiological functional capacity:

The therapeutic goal in these patients is to increase PFS and OS. Several randomized studies have shown that the fludarabine-cyclophosphamide-rituximab combination (FCR) is the most effective treatment regimen (level of evidence 1b).^{16,17} However, there are other alternatives, such as rituximab-bendamustine (RB), rituximab-fludarabine, rituximab-pentostatin-cyclophosphamide and fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone-rituximab, which have been evaluated in different phase II studies and have shown good clinical results.¹⁸ In a randomized German study, FCR was associated with a higher incidence of serious infections compared to RB. Therefore, despite the fewer full remissions obtained compared to FCR, it may be considered appropriate to administer RB in patients >65 years (level of evidence 1b)¹⁹. It has also been observed that patients with mutated IGHV and absence of del(11q) or del(17p) reach very long-term remissions with FCR, so that their life expectancy is close to that of the general population²⁰⁻²².

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

Treatment of patients with moderate or severe comorbidities

These patients are not usually candidates for treatment with purine analogs. The currently recommended treatment options are combinations of RB, bendamustine-ofatumumab, bendamustine in monotherapy and Clb in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody such as obinutuzumab, ofatumumab or rituximab (level of evidence 1 and 2). In patients with severe comorbidities (fragile patient), the goal should be to control symptoms and provide the best possible quality of life. Symptomatic treatments include Clb, cyclophosphamide or corticosteroids. Recently, Clb combined with an anti-CD20 monoclonal antibody is recommended in fragile patients with no TP53 deletion/mutation (level of evidence 1b).^{23,24} Very old patients or patients with very compromised functional status to whom the administration of monoclonal antibodies may be questionable may continue to benefit from Clb monotherapy (2B category recommendation).¹⁸ In any other case symptomatic supportive treatment is recommended.

Patients at very high biological risk

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

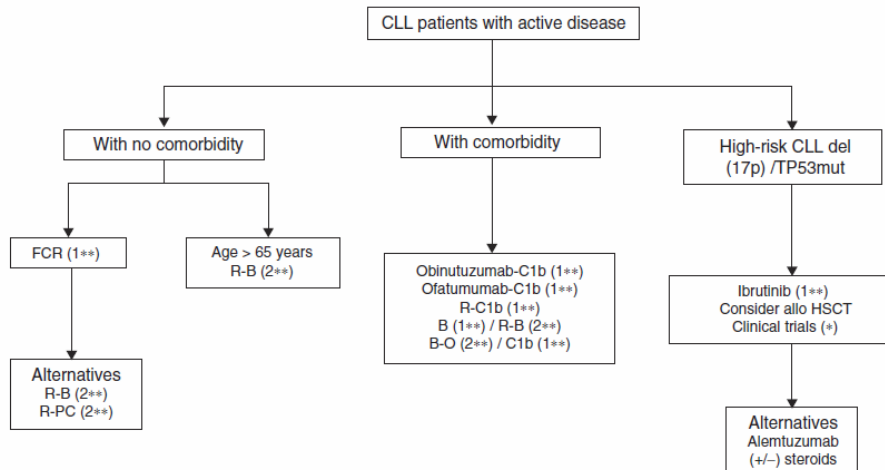


Fig. 1. Algorithm for first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia.

AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; B: bendamustine; C1b: chlorambucil; CP: cyclophosphamide; F: fludarabine; CLL: chronic lymphocytic leukemia; O: ofatumumab; R: rituximab.

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

Referenzen aus Leitlinie:

16. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74.
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Peterson BL, Gribben JG, Morrison VA, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712. *J Clin Oncol*. 2011;29:1349–55.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1; 2016 [accessed 2016]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#nhl
19. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:928–42.
20. Rossi D, Terzi-di-Bergamo L, de Paoli L, Cerri M, Ghilardi G, Chiarenza A, et al. Molecular prediction of durable remission after first-line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015;126:1921–4.
21. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127:208–15.
22. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127:303–9.
23. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–10.
24. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multi-centre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1873–83.
25. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124:3841–9.
26. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:32–42.
27. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:213–23.
28. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Ibrutinib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370:997–1007.
29. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014;123:1810–7.
30. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121:3612–21.
31. O'Brien S, Jaglowski S, Byrd JC, Bannerji R, Blum K, Fox CP, et al. Analysis of prognostic factors predictive of complete response (CR) to ibrutinib in patients with CLL/SLL. In: American Society of Hematology. 57th Annual Meeting & Exposition. 2015 (Poster).
32. European Medicines Agency. Zydelig. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zydelig/humanreferral_000055.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f [accessed 2016].
33. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616–23.
34. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004;103:3278–81.

AWMF, 2017 [9].

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

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bezüglich Erstlinientherapie im Juni / November 2014

LoE/GoR

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



Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

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

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens
4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens
4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens
4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i> .
	Konsens

4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

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

4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

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

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

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

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

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

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogen Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden. Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Konsens

4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Älteren oder komorbiden Patienten <i>sollen</i> weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊕⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

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

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen. Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (...)

Referenzen aus Leitlinien

76. Hallek, M., et al., Addition of Rituximab to Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: a Randomised, Open-label, Phase III Trial. *Lancet*, 2010. 376: p. 1164-1174.
77. Fischer, K., et al., Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*, 2016. 127(2): p. 208-15.
78. Goede, V., et al., Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*, 2014. 370(12): p. 1101-10.
79. Goede, V., et al., Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*, 2015. 29: p. 1602-4.
80. Hillmen, P., et al., Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet*, 2015. 385(9980): p. 1873-83.
89. Geisler, C.H., et al., Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood*, 2014. 123(21): p. 3255-62.

90. Bauer, K., et al., Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: p. CD008079.
91. Skoetz, N., et al., Alemtuzumab for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2(2): p. CD008078.
94. Burger, J.A., et al., Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2014. 15(10): p. 1090-9.
95. Byrd, J.C., et al., Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*, 2015. 125: p. 2497-506.
96. O'Brien, S., et al., Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(10): p. 1409-1418.
97. Burger, J.A., et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2015. 373(25): p. 2425-37.
109. Eichhorst, B., et al., First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2016.
110. Michallet, A.-S., et al., Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. *Leukemia and Lymphoma*, 2015. Volume 56(Supplement 1): p. Abstract 88.
119. Schweighofer, C., et al., Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia – First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 524.
120. Bergmann M, B.R., Eichhorst B, Bühler A, Fischer N, Eckart M, Vehling-Kaiser U, Jäger U, Hopfinger G, Wendtner CM, Fischer K, Emmerich B, Döhner H, Hallek M and Stilgenbauer S, Overall Survival In Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Treatment Indication Due To Disease Progression: Follow-Up Data Of The CLL1 Trial Of The German CLL Study Group (GCLLSG) *Blood*, 2013. 122: p. Abstract 4127.

Kharfan-Dabaja et al., 2016 [7].

American Society for Blood and Marrow Transplantation

Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Leitliniengremium bestehend aus Transplantation- und Nichttransplantationsexperten, keine Patientenbeteiligung beschrieben;
- Interessenkonflikte wurden dargelegt, Umgang mit Interessenkonflikten unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse dargelegt, externes Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Verbindung zwischen Empfehlung und Evidenz lediglich in Diskussion;
- keine Überprüfung der Aktualität beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- until May 28, 2015

LoE/GoR

- GRADE methodology

Empfehlungen

Table 3
Summary of Indications for Allo-HCT in High-Risk CLL at Time of Transplant Evaluation

	Clinical Scenarios	Strength of Recommendation
High-risk CLL at time of transplant evaluation	The panel does not recommend offering an allogeneic HCT in the front-line consolidation setting	Strong
	The panel does not recommend offering an allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy and demonstrate sensitive disease after second line therapy (not BCR inhibitors)	Weak
	The panel recommends allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line (not BCR inhibitors), but show an objective response to BCR inhibitors or to a clinical trial	Strong
	The panel recommends allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy, demonstrate refractory disease after second-line therapy including BCR inhibitors (not BCL-2 inhibitors), but show an objective response to BCL-2 inhibitors, namely venetoclax, or to a clinical trial	Strong
	The panel recommends allogeneic HCT when there is lack of response or there is progression after BCL-2 inhibitors, namely venetoclax	Strong
Richter transformation	The panel recommends allogeneic HCT for patients with Richter transformation after achieving an objective response to anthracycline-based chemotherapy	Strong
Purine analogue relapsed and/or refractory disease	The panel considers purine analogue relapsed and/or refractory disease high-risk disease but not an indication for immediate allogeneic HCT	Strong

High-risk is defined as the presence of Del17p and/or TP53 mutations and/or complex karyotype.

Table 4
Recommendations for Allo-HCT-Specific Management (Based on Voting Limited to Predominantly Transplant Physicians and Physicians with Mixed Transplant/Nontransplant Practice)

	Recommendations	Strength of Recommendation
Donor eligibility and selection (also refer to Figure 1)	The panel recommends that siblings who are identified as suitable donors should be tested to rule out CLL or monoclonal B cell lymphocytosis*	Strong
	The panel does not recommend initiation of an unrelated donor search as first priority before testing siblings for suitability	Strong
Dose-intensity of the preparative regimen	The panel recommends RIC for allo-HCT whenever indicated	Strong
Preferred cell source	The panel recommends filgrastim mobilized PBSCs as a preferred cell source for allo-HCT for CLL	Weak
MRD assessment†	The panel recommends performing MRD assessment in patients planned for an allo-HCT	Strong
	The panel does not recommend considering the presence of MRD positivity (ie, persistent disease) a contraindication for proceeding with an allo-HCT	Strong
	The panel recommends to use MRD for monitoring disease after allo-HCT	Strong
	The panel recommends using MRD for disease monitoring after allo-HCT starting no earlier than 30 days and no later than 90 days	Weak

* According to published literature, the morbidity and mortality risks related to donor MBL appear to be exceedingly rare when compared with the usually known risks of allo-HCT, namely graft-versus-host disease and its associated complications as well as disease relapse or progression. This should be kept in mind when explaining the risks associated with MBL transmission to the patient.

† The prognostic value of MRD is mostly relevant to patients without radiologic and/or BM morphologic evidence of disease.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 08.05.2019**

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(chronic OR b-cell):ti,ab,kw
3	(lymphocytic OR lymphoid* OR lymphatic* OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
4	leu*mia*:ti,ab,kw
5	cll:ti,ab,kw
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mai 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 08.05.2019

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
3	(((((lymphocytic[tiab]) OR lymphoid*[tiab]) OR lymphatic*[tiab]) OR lymphoblastic[tiab]) OR lymphoplasmacytoid[tiab])
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	cll[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR

#	Suchfrage
	((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))543
8	((#7) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.05.2019

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab])
3	(((((lymphocytic[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphatic*[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab])
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
7	(Non-Hodgkin*[ti] OR NonHodgkin*[ti] OR "b-cell"[ti]) AND lymphoma*[ti]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
10	(((#9) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Garcia-Marco JA, Delgado J, Hernandez-Rivas JA, Ramirez Payer A, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al.** Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 2017;148(8):381.e381-381.e389.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Venetoclax [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-266.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
7. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines committee of the American Society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2117-2125.
8. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rev* 2015;41(2):77-93.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 09.05.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.

10. **Owen C, Gerrie AS, Banerji V, Assouline S, Chen C, Robinson KS, et al.** Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Curr Oncol* 2018;25(5):e461-e474.
11. **Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T, et al.** Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2047-2057.