

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-234-z Acalabrutinib

Stand: November 2020

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

Acalabrutinib

[zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">- Ibrutinib (Beschlüsse vom 20. Februar 2020, 16. März 2017, 15. Dezember 2016, 21. Juli 2016)- Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016)- Obinutuzumab (Beschluss vom 5. Februar 2015)- Venetoclax (Beschlüsse vom 15. Oktober 2020 und 16. Mai 2019)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence®	<p><u>Anwendungsgebiete laut Zulassung:</u></p> <p>Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert.</p> <p>Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.</p>
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®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - 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®	<p>IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - 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).
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), <ul style="list-style-type: none"> - 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 zeigen. - die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
Anti-CD-20-Antikörper	
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	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)
Rituximab L01XC02 MabThera®	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.
Glucocorticoide	
Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> - Chronisch lymphatische Leukämie (DS e)
Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: <ul style="list-style-type: none"> - Chronisch lymphatische Leukämie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: <ul style="list-style-type: none"> - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	ETOPOPHOS ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - 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: 2020-B-234-z (Acalabrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. August 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse	6
3.2 Cochrane Reviews	13
3.3 Systematische Reviews.....	13
3.4 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	50
Referenzen	52

Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	Bendamustin
CHOP	cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone
Clad	Cladribine
CLB	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone
Duv	Duvelisib
ECRI	ECRI Guidelines Trust
F	Fludarabine
FC	fludarabine with cyclophosphamide
FCR	Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC1b	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with obinutuzumab
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
Ibr	Ibrutinib
IbrBR	Ibrutinib plus bendamustin rituximab
IdeBR	Idealisib plus bendamustin rituximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OC1b	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab
Ofa	Ofatumumab
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
QoL	Quality of life
R/R	Relapsed/refractory

RC1b	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with rituximab
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	small lymphocytic lymphoma
TRIP	Turn Research into Practice Database
VR	Venetoclax rituximab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der CLL bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Chronische lymphatische Leukämie (CLL) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CCO, ECRI, ESMO, G-BA, NCCN, NCI, 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 Recherchen ergaben insgesamt 436 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 16 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2020 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. August 2019):

IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019

Anwendungsgebiet

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, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

a) 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [7].

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 16. Mai 2019 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)

Anwendungsgebiet

Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

a) Erwachsene Patienten mit CLL ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

- Eine patientenindividuelle Chemo-Immuntherapie unter Auswahl von Bendamustin, Chlorambucil, Fludarabin mit Cyclophosphamid und Ibrutinib mit Bendamustin, jeweils in Kombination mit Rituximab, sowie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a1) Patienten, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

a2) Patienten, für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder Patienten für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben

- Ibrutinib
oder
- Idelalisib + Rituximab
oder
- Best-Supportive-Care (nur für Patienten, bei denen eine vorangehende Therapie mit Ibrutinib oder Idelalisib + Rituximab versagt hat)

Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Venetoclax in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [8].

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 16. März 2017 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL).

Anwendungsgebiet

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, vorangehende Therapie erhalten haben.

Hinweis: Über den Zusatznutzen von Ibrutinib als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, hat der G-BA bereits mit Beschluss vom 21. Juli 2016 entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt angezeigt.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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 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 Zulassungsstatus

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 [10].

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.

1a) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1b) Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

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 [9].

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

Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Teilpopulation 1a

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation 1b

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2015 [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 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

Chen PH et al., 2019 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with R/R CLL

Intervention/ Komparator:

- novel targeted agents or conventional regimens

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

DB: Double blind, OP: Open label, RCT: Randomized control trial, B: Bendamustine, R: Rituximab, Ide: Idelalisib, Ibr: Ibrutinib. ^a Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 1000 mg weekly for seven weeks, and then 1000 mg every four weeks for four doses). ^b Ofatumumab for a total of 12 infusions (300 mg on Day 1, followed by 2000 mg weekly for seven weeks, and then 2000 mg every four weeks for four doses). ^c Rituximab: Up to six cycles (total of eight doses administered by intravenous infusion) 375 mg/m² on Day 1 of Cycle 1, 500 mg/m² on Day 15 of Cycle 1 (Weeks 1–4), 500 mg/m² on Day 1 and Day 15 of Cycle 2 (Weeks 5–8), and 500 mg/m² on Day 1 of Cycles 3–6 (Weeks 9–24). ^d Bendamustine 70 mg/m²/day on two consecutive days every 28 days administered intravenously for a maximum of 12 infusions. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions. ^e Venetoclax was administered at an initial dose of 20 mg via tablet orally QD, incremented weekly up to a maximum dose of 400 mg during a five-week ramp-up period. Venetoclax will be continued at 400 mg QD from Week 6 (Day 1 of Cycle 1 of combination therapy) onwards up to disease progression (PD) or two years. Rituximab 375 mg/m² on Day 1, then 500 mg/m² every 28 days administered intravenously for a maximum of six infusions.

Qualität der Studien:

- All RCTs were high-quality, phase III trials

Studienergebnisse:

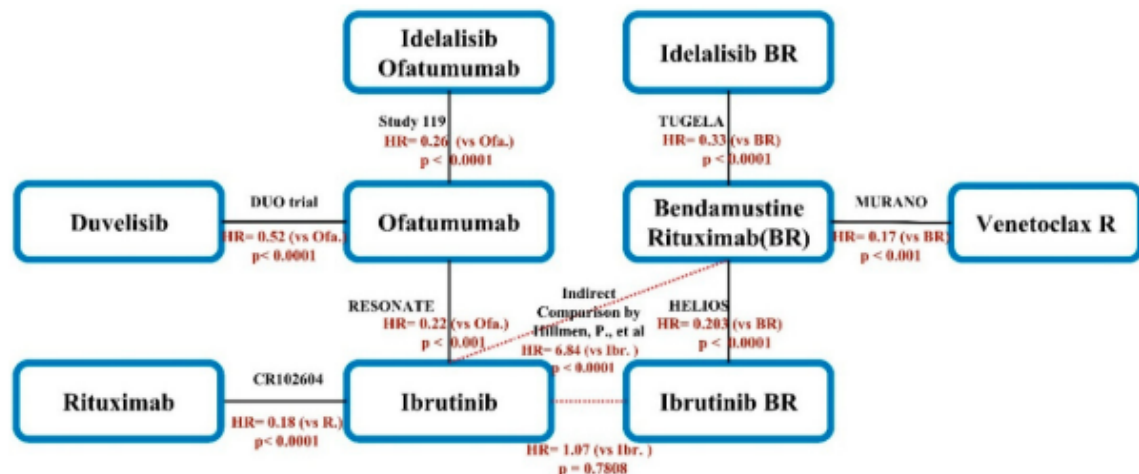


Figure 2. Schematic diagram of the network of evidence used in network meta-analysis (NMA). The black line indicates a direct comparison from RCT. The name of the trial and the published year are noted in black. The hazard ratio of PFS is noted in orange. The red dotted line indicates the individualized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

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

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

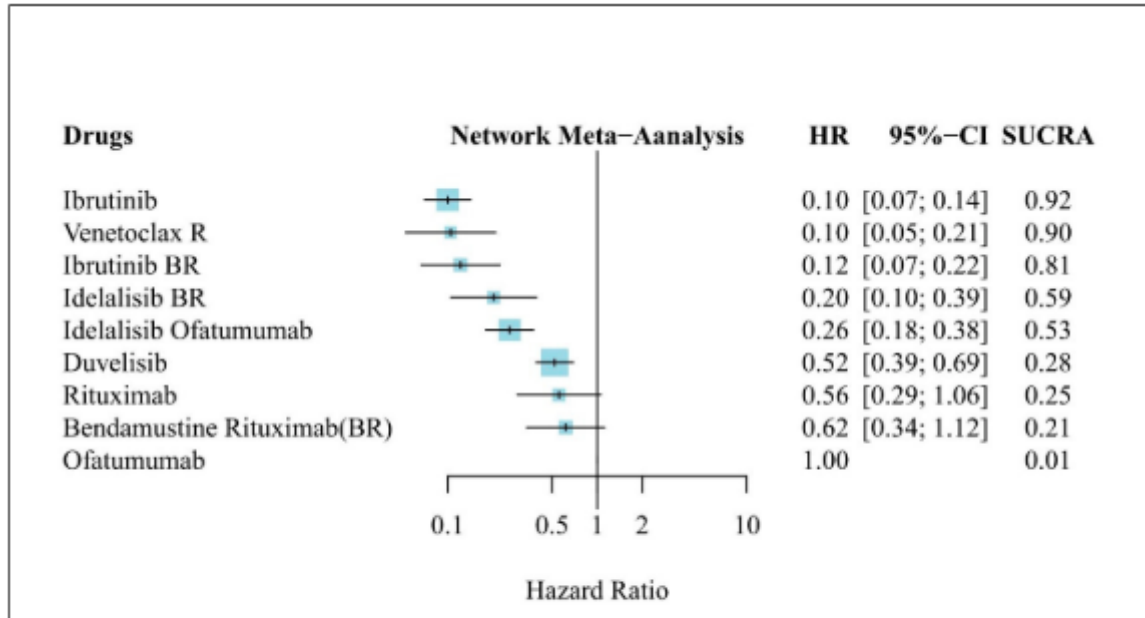


Figure 3. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

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

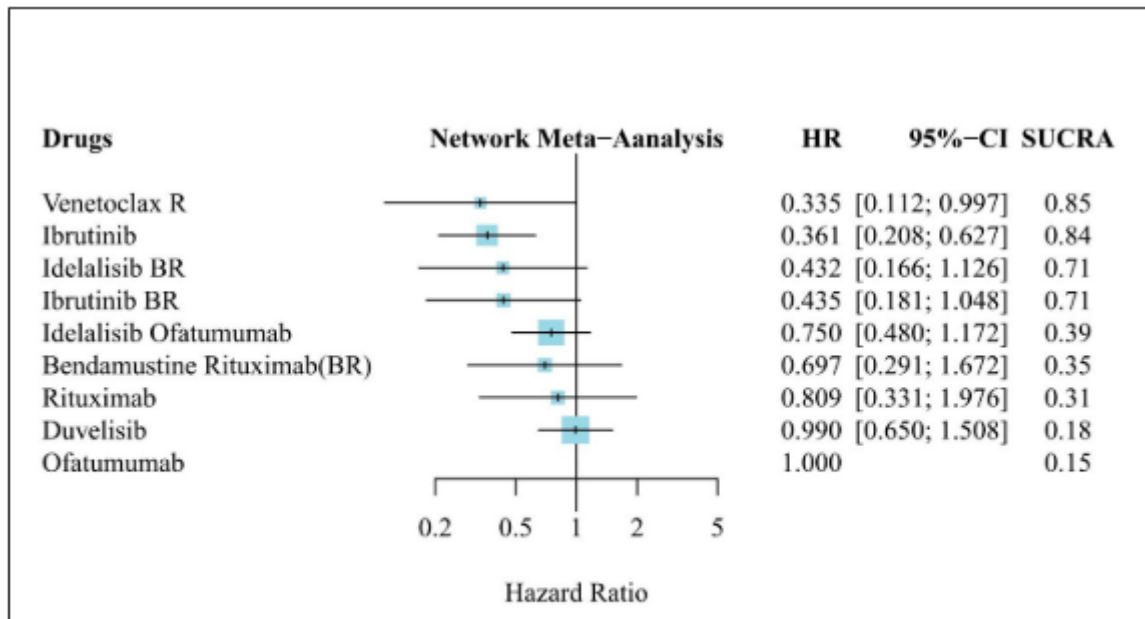


Figure 4. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of OS in R/R CLL. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

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

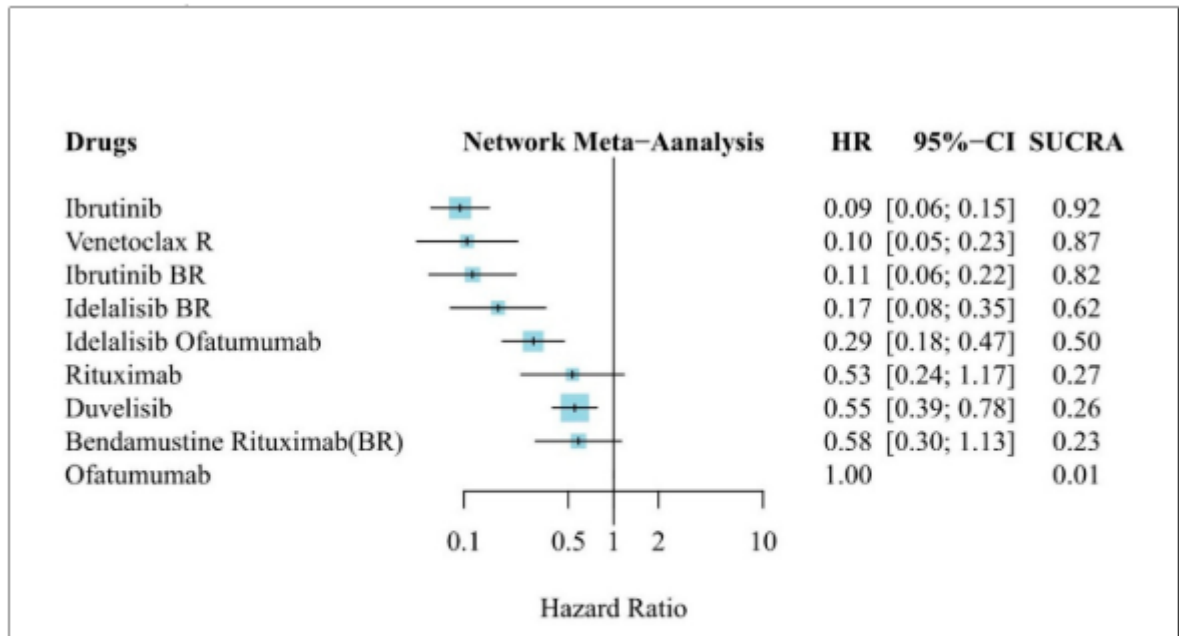


Figure 5. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL patients without del(17p) mutation. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine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

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

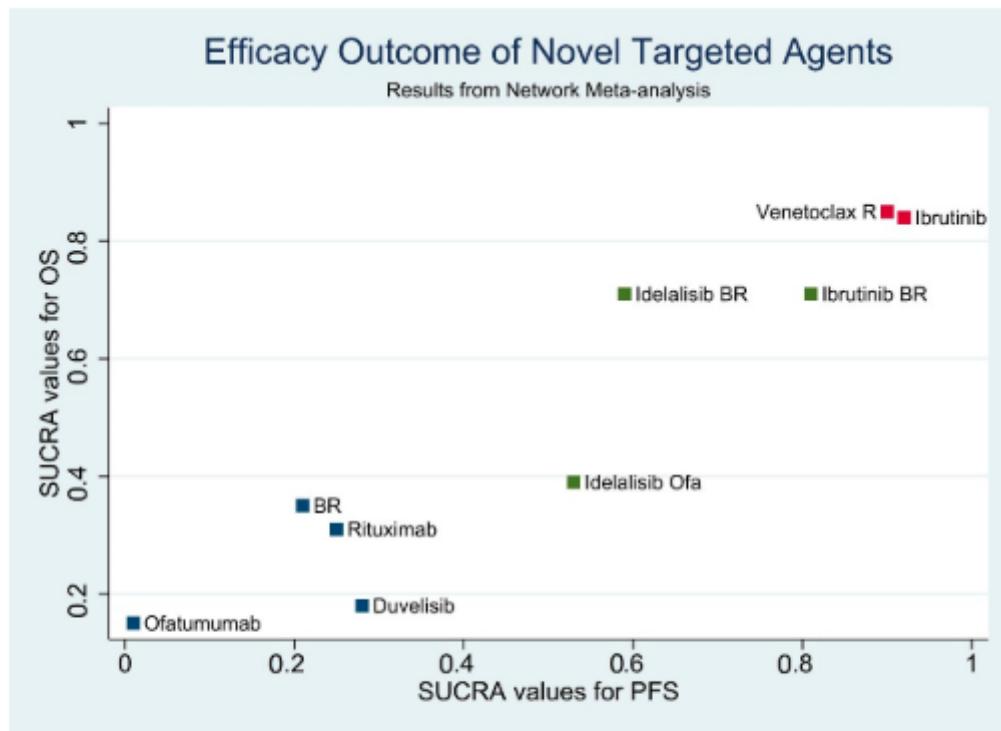


Figure 6. Efficacy outcomes for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in network meta-analysis: Scatter plot. Data are reported by SUCRA values from the results of our network meta-analysis. X-axis, SUCRA values for PFS. Y-axis, SUCRA values for OS. Red nodes indicate the most effective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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Puła, A. et al., 2018 [13].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with relapsed or refractory CLL

Intervention/Komparator:

- Ibrutinib vs. Idelalisib

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

(B)

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

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

Studienergebnisse:

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

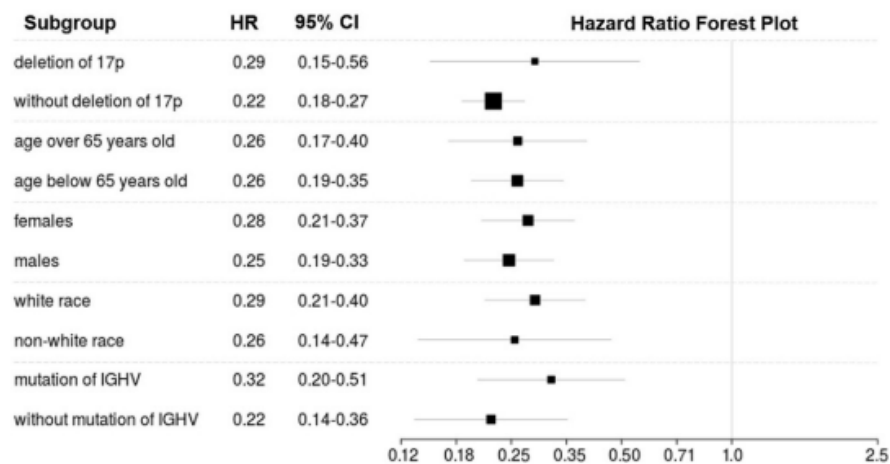


Figure 3. The first plot of random-effect model pooled HRs in the meta-analysis of PFS of clinical subgroups. The application of BCR inhibitors demonstrates significantly improved PFS among all clinical subgroups with no apparent difference between contrary features. Although del17p and mutated IGHV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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Vidal L et al., 2016 [15].

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:

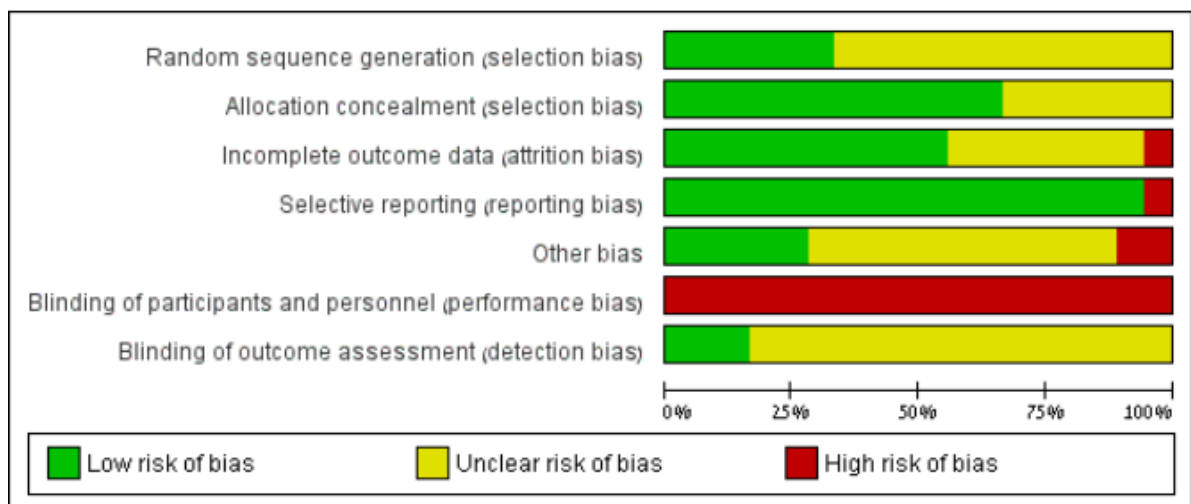
- Assessment of allocation concealment, generation of the allocation sequence, blinding and incomplete outcome reporting /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:





Charakteristika der Population:

Study (author, year)	CLL definition	Response definitions	Comparator	OS the primary outcome	Age	Number of randomized patients	Number of dropouts
Burger 2015	iwCLL 2008	iwCLL 2008	Ibrutinib	No	CLB: 72 Ibrutinib: 73	239	All included in survival analysis
Catovsky 1988	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to $3000 \times 10^9/l$; no signs or symptoms related to CLL	CVP	Yes	NR	238 analyzed, 121 eligible for systematic review	Undear
Catovsky 2007	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Fludarabine Fludarabine-cydophosphamide	Yes	65	777	0.003%
Eidhorst 2009	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Fludarabine	No	CLB: 70 B: 71	206	6% ^a
French cooperative 1990	IWCLL 1989	iwCLL 1989	CVP	Yes	63	289	5% ^b
French cooperative 1994	IWCLL 1989	iwCLL 1989	CHOP	Yes	61	287	3% ^b
Hansen 1991	NR	NR	CHOP	No	CLB: 61 mean CHOP: 59	157	All included in survival analysis
Hillmen 2007	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Alemtuzumab	No	CLB: 60 A: 59	297	1% all included in survival analysis
Jaksic 1997	NR	A score described in Jaksic 1981 [39]	CHOP	No	61 mean	228	3% ^a
Jaksic 2000	NCI-WG 1996	A score described in Jaksic 1981 [39]	Fludarabine	No	NR	88	Undear
Mulligan 2014	NR	NR	Cladribine Fludarabine	No	63 (range 56–70)	229 per abstract, 223 per full text	2%
Kimby 1991	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to $5000 \times 10^9/l$; no signs or symptoms related to CLL	CHOP	No	64 mean	259, 113 eligible for systematic review	0
Knauf 2012	NCI-WG 1996	NCI-WG 1996	Bendamustine	No	CLB: 63.6 B: 63.0	319	2% did not start treatment
Montserrat 1988	lymphocytosis with different cutoff, morphology of peripheral blood smear and bone marrow aspiration	Lymphocyte count up to $3000 \times 10^9/l$ and no signs or symptoms related to CLL	Melphalan, cydophosphamide, prednisone	No	63 mean	96 analyzed	Undear
Rai 2009	NCI-WG 1988	NCI-WG 1988	Fludarabine	No	CLB: 62 F: 64 F + CLB: 63	544	6% ^a ; 7% not included in survival analysis
Raphael 1991	NR	Lymphocyte count up to $15,000 \times 10^9/l$; no signs or symptoms related to CLL	CVP	Secondary outcome	NR	124	2%
Robak 2000	NCI-WG 1988	NCI-WG 1988	Cladribine	Secondary outcome	CLB: 62 Clad: 61	250	8% ^b
Spriano 2000	NR	NCI (year not specified)	Fludarabine	NR	NR	150	Undear

^aProtocol violation.
^bLost to follow-up.

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, $p=0.83$.
 - 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.

Table 2. Summary of outcomes.

	Sub-group	Relative effect (95% CI)	No. of patients (no. of studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Overall survival		0.99 (0.91–1.08)	4133 (16)	Moderate	
Overall survival, chemotherapy versus chlorambucil		1.01 (0.92–1.10)	3592 (15)	Moderate	
Overall survival by comparator (versus chlorambucil)	CVP	1.04 (0.88–1.24)	724 (4)	High	
	CHOP	1.17 (0.96–1.44)	636 or 747 (4)	Moderate	High risk of attrition bias
	Purine analogs Bendamustine	0.97 (0.86–1.09) 0.69 (0.43–1.11)	1803 (7) 318 (1)	High Moderate	Serious imprecision: wide CI
Overall survival, Ibrutinib versus Chlorambucil OS by median age		0.16 (0.05–0.54)		Moderate	Serious imprecision: wide CI
	65 years and above	1.05 (0.89–1.24)	3 trials	Moderate	Serious imprecision: wide CI
	<65 years	0.97 (0.87–1.08)	12 trials	Moderate	Significant difference between sub-groups by comparator
Toxicity					
Grade 3–4 adverse events	Purine analogs	1.46 (1.18–1.80)	1115 (2)	Moderate	
Infection	Purine analogs	1.39 (1.14–1.69)	1535 (5)	Moderate	
MDS	Fludarabine	2.27 (0.51–10.19)	1489 patients	Moderate	
Secondary malignancy or Richter transformation	Fludarabine	1.18 (0.76–1.83)	704 (3)	Moderate	

- 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, $I^2 = 78\%$, $p=0.0004$), 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).
 - We graded the quality of PFS estimates as low due to lack of blinding that may affect assessment of subjective outcomes (detection bias), and serious inconsistency in trials' results.
- 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, $I^2 = 90\%$, $p<0.00001$).
 - 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, $I^2=25\%$). 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, I^2 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, I^2 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

Meta-analysis of OS that included 15 trials (4117 patients) demonstrated no advantage or disadvantage of chlorambucil treatment compared with any other treatment for CLL except for ibrutinib. The result did not change in subgroup analyzes by type of comparative chemotherapy, median age of patients and year of formal publication. Specifically, there was no statistically significant difference in OS with either chlorambucil or purine analogs. This evidence was graded as moderate to high for quality [Table 2].

PFS was longer with fludarabine or cladribine, bendamustine, alemtuzumab and ibrutinib compared with chlorambucil. The chance of achieving a response increased with purine analog-containing regimens, bendamustine and ibrutinib compared with chlorambucil and was unaffected when CVP, and CHOP regimens were compared with chlorambucil. Meta-analysis of PFS and response rate showed high statistical heterogeneity (unrelated to subgroup analysis by comparator regimen), which might reflect the variations in the definitions used, and timing of response and progression. The quality of these outcomes was therefore graded as low.

FCR regimen was the first combination regimen that has been shown to improve OS and became the standard of care for patients with CLL without high comorbidity burden or very high risk prognostic factors.[48–50] Nevertheless, a high proportion of patients with CLL/SLL are not eligible for FCR and alternative therapy is required. None of the included trials included specifically that population, and trials did not report the results of elderly patients with comorbidities in separate. Results of our meta-analysis show that no other chemotherapy regimen improves OS when compared with chlorambucil. Therefore, for unfit patients, if a chemotherapy-based regimen is chosen, chlorambucil should be preferred over more aggressive chemotherapy. Moreover, the addition of CD20 antibody obinutuzumab to chlorambucil was shown to improve OS compared with chlorambucil alone (HR 0.41; 95% CI, 0.23–0.74). This was shown in a randomized, multinational study that compared the efficacy of chlorambucil plus obinutuzumab, and chlorambucil plus rituximab with that of chlorambucil alone.[15]

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.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2018 [12].

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: 2017

LoE/GoR

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

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

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

4.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die Indikation zur Therapie besteht in Abhängigkeit der Symptomatik oder bei Übergang in Stadium Binet C.</p> <p>Im Stadium Binet A und B gelten mindestens eines der folgenden Kriterien als Indikation zur Therapie: [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. (...)

Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

6.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Chemoimmuntherapie soll einer Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE	Bauer 2012 [90]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊖⊖ low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

6.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Fall eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs (mehr als ein Jahr nach dem Ende der Chemotherapie bzw. mehr als zwei Jahre nach dem Ende einer Chemoimmuntherapie kann die Primärtherapie wiederholt werden.
	Starker Konsens

6.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternativ zur Chemoimmuntherapie kann eine Therapie mit neuen Substanzen (z. B. Ibrutinib) erwogen werden.
	Starker Konsens

6.13.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Im Falle eines späten, behandlungsbedürftigen Rezidivs mit Nachweis einer Deletion-17p und/oder einer TP53-Mutation soll eine Therapie mit Ibrutinib oder eine Idelalisib-basierte Kombinationstherapie (mit Rituximab bzw. Ofatumumab) oder mit Venetoclax angeboten werden.
GRADE	Byrd 2014, Furman 2014, O'Brien 2016, Roberts 2015, Stilgenbauer 2016 [96, 162-165]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊕⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

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

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

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

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

6.17.	Konsensbasierte Empfehlung
	Venetoclax, die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation mit dem Patienten besprochen werden. Weitere Indikationen für die Stammzelltransplantation sind Therapieversagen unter Signalwegsinhibitoren in der Rezidivsituation, Therapieversagen unter oder Unverträglichkeit von zwei oder mehr Signalwegsinhibitoren, und die Richter-Transformation. Siehe Kapitel 8 Stammzelltransplantation.
	Starker Konsens

6.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Behandlung mit Ibrutinib oder Idelalisib oder Venetoclax soll erst beendet werden, falls limitierende Nebenwirkungen oder ein Progress auftreten.
	Starker Konsens

Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

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

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

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

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

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

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

Supportivtherapie und palliative Maßnahmen

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei ausgewählten CLL-Patienten mit vorausgegangenen bakteriellen lebensbedrohlichen Infektionen und einem IgG-Wert im Serum von kleiner 3 g/l sollte eine prophylaktische intravenöse Immunglobulin-Gabe erfolgen.
Empfehlungsgrad B	Die Dosierung richtet sich nach Wirksamkeit und gemessenen IgG-Spiegeln und sollte nicht weniger als 250 mg/kg betragen, die Applikation sollte alle 3-4 Wochen erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low	Ranaani 2008: [382] Infektionen
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Substanzspezifische Hinweise zur obligaten medikamentösen Prophylaxe (z.B. I-delalisib, Alemtuzumab) sollen sorgfältig eingehalten werden
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die durchflusszytometrische Quantifizierung der Helferzellen (CD4-Messung) nach Therapie mit Substanzen mit hoher Lymphopenierate kann zur Einschätzung der Länge der prophylaktischen Therapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

(...)

Schuh AH et al., 2018 [14].

A British Society for Haematology Guideline.

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia.

Zielsetzung/Fragestellung

The significant developments in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in recent years demand an update of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for CLL (Oscier et al, 2012) with a focus on therapy. The guidance in this document refers to treatment outside clinical trials. However, the basic principle remains that, wherever possible, treatment of patients with CLL should be delivered within the context of a clinical trial.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger aktueller Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Zusammensetzung des Gremiums nicht im Detail dargestellt. The guideline group was selected to be representative of UK medical experts and patients.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt. Keine Angabe, wie mit Interessenskonflikten umgegangen wurde.
- Systematische Suche und Bewertung der Evidenz mittels GRADE.
- Keine Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist teilweise im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recommendations are based on a review of the literature using Medline/Pubmed searches under the heading, chronic lymphocytic leukaemia AND phase III AND (Ibrutinib OR Idelalisib OR Venetoclax OR Obinutuzumab OR Ofatumumab OR Bendamustine OR Rituximab OR Fludarabine OR Cyclophosphamide OR Chlorambucil). Only English language publications from 1 August 2011 to 22 March 2018 were included in the literature search.

LoE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	<p>Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)</p>
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

GoR

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Recommendations

Front-line therapy

Initial treatment of fit patients without TP53 disruption

- Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) is recommended as initial therapy for previously untreated fit patients without TP53 disruption outside clinical trials and is National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approved (GRADE IB).

- Bendamustine and rituximab (BR) is an acceptable alternative for fit patients in whom FCR is contra-indicated due to specific comorbid conditions, e.g. renal impairment, more advanced age, concerns with marrow capacity or patient preference (GRADE III).

The pivotal German CLL8 study showed that the addition of rituximab (R) to the chemotherapy backbone (fludarabine and cyclophosphamide, FC) improved not just progression-free survival (PFS) but also overall survival (OS) of fit patients with CLL (Hallek et al, 2010). Subsequently, both the UK's ARCTIC and ADMIRE trials (Howard et al, 2017; Munir et al, 2017) and the German CLL10 trial (Eichhorst et al, 2016) provided further evidence that FCR remains the treatment of choice for fit patients. In addition, the ARCTIC, ADMIRE and Cancer Trials Ireland studies demonstrated that rituximab with oral administration of FC yields high rates of response and rates of minimal residual disease (MRD) negativity compared to historical series using intravenous FC (Appleby et al, 2017; Howard et al, 2017; Munir et al, 2017).

In the German CLL10 trial, which compared FCR 9 6 versus bendamustine with rituximab (BR) 9 6, FCR proved superior in terms of overall response rate (ORR), achievement of MRD-negative remissions and duration of first remission in young fit patients. Although the BR arm of the trial had a statistically higher proportion of older and IGHV unmutated patients, patients in the FCR arm experienced more serious adverse events (SAE), particularly neutropenia and serious infections. OS remained similar in both arms. A retrospective sub-group analysis of the trial suggested that elderly patients (>65 years old) are more likely to experience toxicity with intensive therapy, and current US National Cancer Control Network guidelines do not recommend fludarabine for patients aged >70 years (Wierda et al, 2017). However, there is no international consensus on a specific age restriction for fludarabine-based chemotherapy (Martell et al, 2002; Michallet et al, 2013).

Front-line treatment of less fit patients with CLL

- Chlorambucil-obinutuzumab or chlorambucil-ofatumumab combinations are NICE approved and are the current standard of care in less fit patients (GRADE IB).
- Bendamustine-rituximab might be considered as an alternative (GRADE IB).
- Chlorambucil in combination with rituximab is not routinely recommended (GRADE IB).
- Ibrutinib is an acceptable treatment option, but is not NICE approved for this indication (GRADE IB).

Due to the age distribution of CLL, two-thirds of patients are likely to have at least one significant comorbidity and higher risk disease (Truger et al, 2015). The considerable clinical heterogeneity seen between patients should be considered when planning treatment (Goede & Hallek, 2011). Co-morbidity scores, such as the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Linn et al, 1968; Baumann et al, 2014), are not routinely recommended, but have been used in clinical trials to define fitness objectively. As with fit patients, testing for TP53 deletions and mutations should be standard practice.

Two major randomised clinical trials, CLL11 by the German CLL Study Group (GCLLSG) and COMPLEMENT-1, included older patients and patients with significant co-morbidities and led to approval of combinations of chlorambucil (Clb) with obinutuzumab (Obin) or ofatumumab (Ofa), respectively (Goede et al, 2014b; Lee et al, 2014; Hillmen et al, 2015). In addition to demonstrating the superiority of Clb-R over Clb alone, the CLL11 study confirmed a significant PFS and time-to-next treatment (TTNT) benefit with Clb-Obin over Clb-R and an OS benefit compared to Clb. Of note, the lower limit of creatinine clearance permitted was 30 ml/min. Infusional reactions (IR) with Obin, although manageable, were significantly higher than with rituximab (grade 3–4 IR 20% vs. 4%) (Goede et al, 2014b, 2015). The COMPLEMENT-1 study demonstrated a significantly prolonged PFS with Clb-Ofa compared to Clb alone, but no difference in OS. Grade 3–4 IRs were reported at 10% with Ofa (Hillmen et al, 2015). Comparison between the two studies is hampered, amongst other factors, by differences in the dose and schedule of Clb (05 mg/kg on days 1 + 15 in CLL11 and 10 mg/m² days 1–7 in COMPLEMENT-1).

A randomised comparison of BR with Clb-R for fludarabine-ineligible treatment-naïve patients showed a complete response rate after Cycle 6 of 24% vs. 9%; respectively (P = 0002) and a median PFS of 40 months vs. 30 months (P = 0003). The ORR and OS were not different. In firstline patients with a complete

response, MRD negativity was higher with BR than Clb-R (66% vs. 36%) (Michallet et al, 2018). Clb-R is not routinely recommended as two of these randomised trials showed inferior PFS compared to either BR or Clb-Obin.

Ibrutinib is licensed for front-line use in patients without TP53 disruption as excellent responses and a significant improvement in OS were demonstrated compared to Clb in a randomised phase 3 study of older patients without TP53 deletion (RESONATE-2) (Burger et al, 2015). Main trials summarised in table I.

Treatment of extremely frail patients

- Single agent chlorambucil may be used in patients who are intolerant of anti-CD20 antibodies or when intravenous therapy is considered unsuitable (GRADE IV).
- Corticosteroid monotherapy can be considered (GRADE IV).
- Rituximab monotherapy is not recommended (GRADE IV).
- Utility and side-effect profiles of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in extremely frail patients have not been evaluated in clinical trials and they are not NICE-approved in front-line therapy of standard risk CLL (GRADE IV).

While extremely frail patients may tolerate mild oral chemotherapy (chlorambucil), they may find additional antibody therapy unacceptable, with the requirement for intravenous infusions and more frequent hospital attendance. Best supportive care was recommended for this group before the advent of B-cell receptor signalling pathway inhibitors (BCRi), preserving quality of life and concentrating on infection prevention, pain management and transfusion support. The introduction of non-chemotherapy agents has expanded options for extremely frail patients: the newer therapies are more effective, have a different side-effect profile from chemotherapy and are administered orally.

However, all clinical trials have excluded very frail patients because of performance status, number of comorbidities and/or renal function and therefore there is no evidence on how to manage CLL in extremely frail patients. As with all patients, the goal of treatment in this group should be determined in discussion with each patient. Extremely frail patients could be offered a brief trial of treatment that includes clear guidance on when to stop and should be very closely monitored. Our recommendations are therefore the summary of different expert opinions.

Treatment of patients with TP53 disruption (deletions and/or mutations)

- Ibrutinib is the treatment of choice in front-line therapy for patients with TP53 disruption and is now NICE approved (GRADE IB).
- Idelalisib and rituximab combination therapy is a suitable alternative for patients for whom ibrutinib is deemed inappropriate, such as patients with significant cardiac disease or patients receiving vitamin K antagonists, and is also NICE approved (GRADE IB).

A minority of patients (5–10%) will have evidence of TP53 disruption at time of first treatment. 4% of cases are identified by fluorescence in situ hybridisation (FISH) for deletions of chromosome 17p. Using Sanger sequencing, an additional 4–6% of patients carry mutations in TP53. This percentage increases further when using more sensitive next generation sequencing. Treatment of TP53-disrupted patients with standard chemotherapy is associated with significantly inferior disease response, duration of response and OS compared with patients who do not have TP53 disruption (Dohner et al, 2000; Tam et al, 2008; Zenz et al, 2008).

Compelling data has been published on the treatment of patients with TP53 disruption with BCRi, namely idelalisib with rituximab or ibrutinib monotherapy, or the BCL2 inhibitor venetoclax (Furman et al, 2014; Farooqui et al, 2015; O'Brien et al, 2016; Stilgenbauer et al, 2016). Although the majority of TP53-disrupted patients in these studies were treated at relapse, similarly high ORR and superior PFS were observed in the few patients with TP53-disrupted CLL treated in front-line. These favourable outcomes led to the current licensing of these drugs for front-line treatment of TP53-disrupted CLL, and to

subsequent National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approval of ibrutinib monotherapy and idelalisib with rituximab for this indication. However, ongoing pharmacovigilance revealed a higher risk of infection and death with idelalisib therapy than previously noted (Lampson et al, 2016), leading the European Medicine Agency (EMA) to review its license for idelalisib, and to recommend idelalisib for “first-line treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients who are not eligible for any other therapies”. The same guidance also recommended that all patients should undergo regular cytomegalovirus (CMV) monitoring and pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) prophylaxis.

Maintenance therapy

- Consolidation and maintenance therapy is not routinely recommended in CLL as it is unclear to what extent the progression-free survival benefit is offset by long-term toxicity (GRADE IB).

Three prospective randomised trials of anti-CD20 antibody maintenance therapy in CLL have been published (Abrisqueta et al, 2013; van Oers et al, 2015; Greil et al, 2016). Lenalidomide maintenance has been studied following FCR and other chemoimmunotherapy regimes (Egle et al, 2011; Fink et al, 2016; Chanan-Khan et al, 2017). The data suggest that patients on maintenance therapy may benefit in terms of PFS, but no OS advantage has been presented. There remain concerns with regards to the potential toxicity of maintenance therapy in CLL and further follow-up and analysis of these trials are required. At present, maintenance therapy cannot be recommended in CLL.

Management of relapsed or refractory CLL

- Idelalisib with rituximab or ibrutinib monotherapy are the treatments of choice for patients with CLL who are refractory to chemo-immunotherapy, have relapsed after chemoimmunotherapy, or for whom re-treatment with chemoimmunotherapy is inappropriate as defined above. In England, for both ibrutinib monotherapy and idelalisib with rituximab, patients need to meet specific NHS England criteria, based on the respective clinical trial inclusion criteria – see Appendix 1 (GRADE IB).
- The addition of bendamustine to these BCRis is not recommended (GRADE IV).
- Venetoclax in combination with rituximab might also become an option for BCRi naïve patients (Grade IB).
- Re-treatment with chemoimmunotherapy may be considered as an option for fit patients with CLL who relapse after a prolonged remission (GRADE III).
- Venetoclax is the treatment of choice for patients who fail BCRi therapy and is currently funded through the NHS England Cancer Drugs Fund (GRADE III).
- In patients who are otherwise gaining apparent clinical benefit, clinicians should avoid early withdrawal of BCRi (Grade IB).

The role of allogeneic stem cell transplantation

- Allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) is a treatment option for patients with CLL who have either.
 - failed chemoimmunotherapy and BCRi therapy irrespective of TP53 status.
 - harbour a TP53 disruption and have not responded or lost response to BCRi therapy (GRADE III).
- AlloSCT should be considered for all eligible patients with Richter transformation (GRADE III).

Supportive care in CLL

- All patients with CLL should be offered seasonal Influenza vaccination.
- All patients with CLL should be offered pneumococcal vaccination in the form of pneumococcal conjugate vaccine (PCV13 or Prevnar 13) followed by pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23 or Pneumovax), at least two months later (UK Department of Health Guidance).
- Assessment of response to pneumococcal vaccination is indicated in all patients with symptomatic secondary immunodeficiency to accelerate access to immunoglobulin replacement therapy (GRADE IV).
- Patients with reduced IgG (<5 g/l) and recurrent infections who have failed a 3-month trial of broad spectrum prophylactic antibiotic (according to local antimicrobial protocols) should be offered immunoglobulin replacement therapy (GRADE IV).
- Prophylactic cotrimoxazole or nebulised pentamidine can reduce the risk of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP) in patients receiving treatment for relapsed CLL while prophylactic aciclovir may reduce risk of herpes zoster reactivation (GRADE IV).

Kharfan-Dabaja MA et al., 2016 [11].

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 Methodologie

Empfehlungen

Table 2
Summary of Indications for Allo-HCT in Standard-Risk CLL at Time of Transplant Evaluation

Clinical Scenarios	Strength of Recommendation
The panel does not recommend allogeneic HCT for patients who relapse after front-line therapy and demonstrate sensitive disease after second line therapy (not BCR inhibitors)	Strong
The panel does not recommend 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 offering allogeneic HCT when there is lack of response or evidence of disease progression after BCR inhibitors	Strong

Standard-risk is defined as absence of Del17p and/or TP53 mutations and/or absence of complex karyotype, and/or absence of Del 11q.

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	Strong
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	Strong
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	Strong
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.

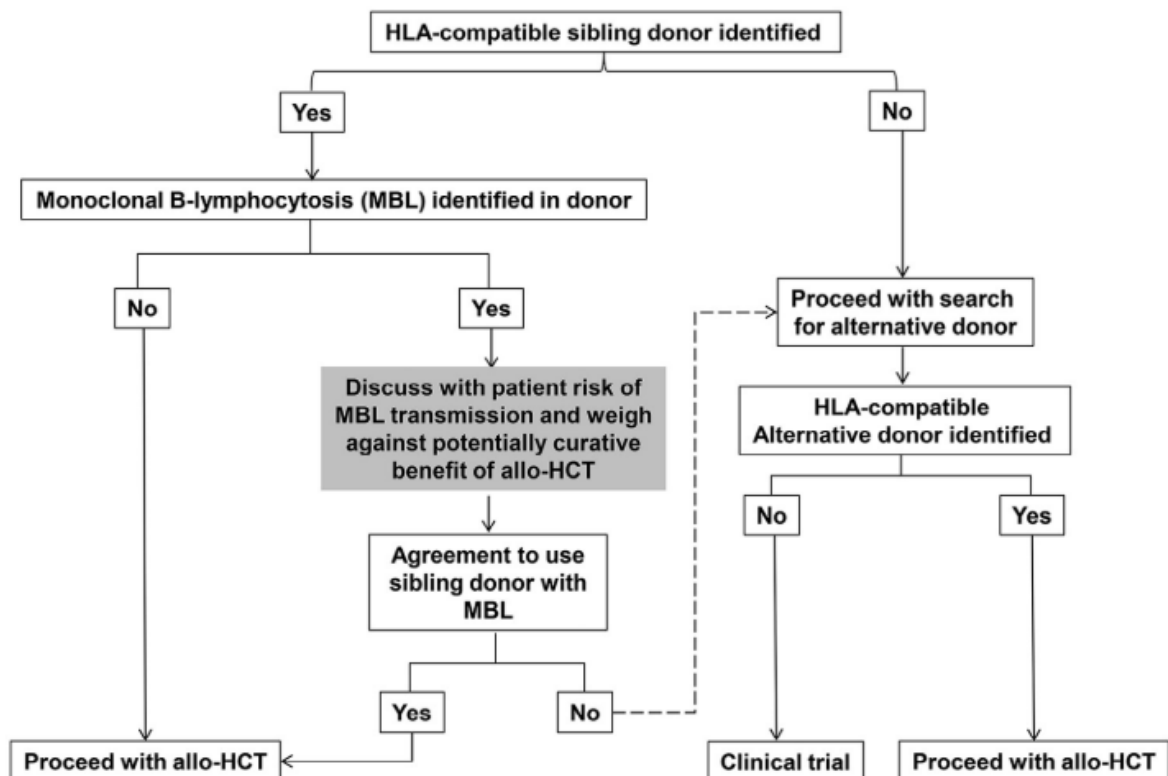


Figure 1. Donor selection in the presence of MBL in HLA-compatible sibling donors.

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.

Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2019 [1].

Chronic lymphocytic leukemia.

Zielsetzung/Fragestellung

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

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:

- No formal literature search was conducted for the 2017 update, the update was based on a consensus meeting held in 2016. An updated review of the literature was conducted by searching journal articles using the Medline (1950 to May, Week 1, 2015), EMBASE (1980 to May, Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews, and PubMed electronic databases.

LoE/GoR

Table 5. Levels of Evidence

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

Table 6. Strength of Recommendations

Grade	Description of Recommendation Strength
A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

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

Recommendations

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

First-Line Treatment Options:

- The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).
- Patient fitness and co-morbidities should be considered to determine whether aggressive treatments can be tolerated. In physically fit CLL patients with mutated IgHV who are able to tolerate aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) is recommended. The potential for toxicity of this regimen suggests that patients who have comorbidities may benefit from less aggressive treatments such as bendamustine +

rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob). A subgroup of younger patients with good risk features [mutated IgVH and lack of del(17p) or del(11q)] have a very long PFS following therapy with FCR with a plateau in the PFS curve so these patients should receive FCR whenever possible.

For fit patients <70 years old with unmutated IgHV, we recommend BTK inhibition (with ibrutinib monotherapy) based on an overall survival advantage noted with this therapy.

3. In frail patients with significant co-morbidities and competing causes of death, less toxic treatment options are warranted such as chlorambucil and obinutuzumab. Whenever possible, all patients should receive an anti-CD20 monoclonal antibody with first line therapy based on evidence of a PFS and OS advantage when combined with chemotherapy.

4. Patients whose CLL possesses del(17p) and/or TP53 mutation have poor responses to standard chemotherapy and as such, ibrutinib is the preferred treatment choice for these patients.

Second and Subsequent Line Treatment Options:

1. Venetoclax in combination with rituximab with a fixed 2 year duration of therapy is a highly effective option for relapse/refractory CLL and is the preferred second line therapy for most patients due to its fixed duration of therapy.

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

3. Idelalisib in combination with rituximab can lead to durable responses but has high rates of infectious toxicity and would only be considered in patients who are ineligible for ibrutinib.

4. Venetoclax, a BCL2-inhibitor is the treatment of choice in patients who fail or are intolerant to BCRinhibitors (ibrutinib or idelalisib + rituximab).

5. Chemoimmunotherapy (ex bendamustine and rituximab) may be considered in patients who have failed all other therapeutic options, particularly in those attempting to progress to curative HSCT.

6. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than 70 years of age, require treatment and, have progressed on a targeted therapy or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma. Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to ibrutinib or idelalisib + rituximab; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had ≥ 3 prior lines of therapy and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

Follow-up and Supportive Care:

1. Patients with CLL often have compromised immune systems due to either the disease itself and/or the associated treatments. Antibiotic prophylaxis and regular vaccinations are recommended, depending on the type of treatments administered. PCP and anti-viral prophylaxis are strongly recommended for all patients receiving fludarabine-containing regimens (including all patients receiving FCR) bendamustine-based therapy and for patients receiving idelalisib therapy. Patients treated with alemtuzumab should also be screened for CMV reactivation with weekly CMV PCR. Primary prophylactic use of G-CSF is not recommended with FCR due to the risk of progressive neutropenia, dose reduction of cytotoxic agents (F +/- C) is preferred.

2. Special attention should be paid to the appearance of autoimmune cytopenias, such as autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia purpura, and pure red-cell aplasia, which occur in up to 11 percent of patients with CLL.

Wierda WG et al., 2020 [16].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of CLL and SLL.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht den Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie. Es fehlen u.a. Angaben zur Literaturrecherche und Literaturbewertung sowie Konsensfindung. Aufgrund fehlender Evidenz zur konkreten Fragestellung von Behandlungsoptionen bei Patienten mit SLL, wird die LL ergänzend dargestellt.

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:

- k.A.

LoE/GoR

NCCN CATEGORIES OF EVIDENCE AND CONSENSUS

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

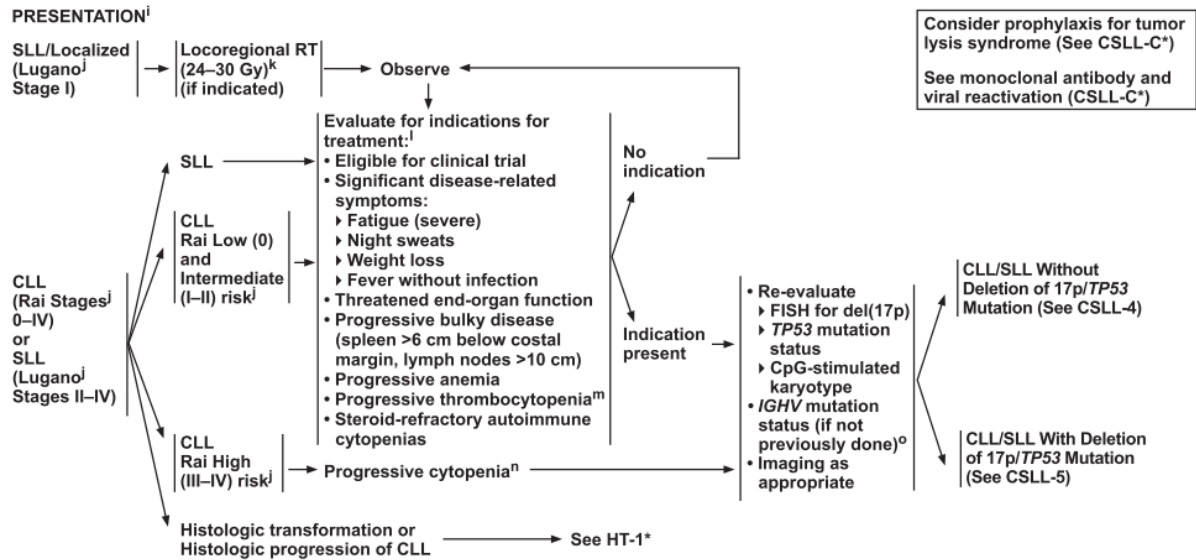
Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Clinical trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Recommendations



ⁱ See Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C*).

^j See Rai and Binet Classification Systems (CSLL-B 1 of 2*) and Lugano Modification of Ann Arbor Staging System (CSLL-B 2 of 2*).

^k The dose is delivered in 1.5–2.0 Gy/fraction. See NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas, Principles of Radiation Therapy¹ for additional details.

^l Absolute lymphocyte count alone or symptoms related to leukostasis are not an indication for treatment. Leukostasis is rarely seen in patients with CLL.

^m Platelet counts >100,000 cells/mm³ are typically not associated with clinical risk.

ⁿ Select patients with mild, stable cytopenia (ANC <1000/μL, Hgb <11 g/dL, or platelet <100,000/μL) may continue to be followed with observation.

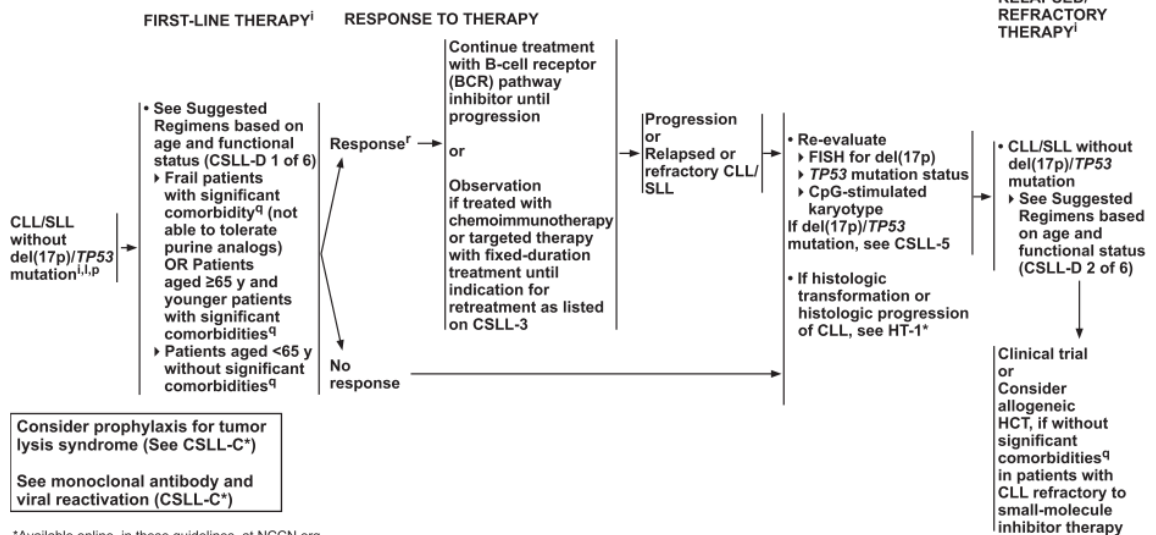
^o Re-evaluate when considering treatment with chemoimmunotherapy.

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org. †To view the most recent version of these guidelines, visit NCCN.org.

Version 4.2020, 12/05/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CSLL-3

CLL/SLL WITHOUT DELETION OF 17P/TP53 MUTATION



*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

ⁱ See Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C*).

^l Absolute lymphocyte count alone or symptoms related to leukostasis are not an indication for treatment. Leukostasis is rarely seen in patients with CLL.

^p Given incurability with conventional therapy, consider including clinical trial as first-line therapy.

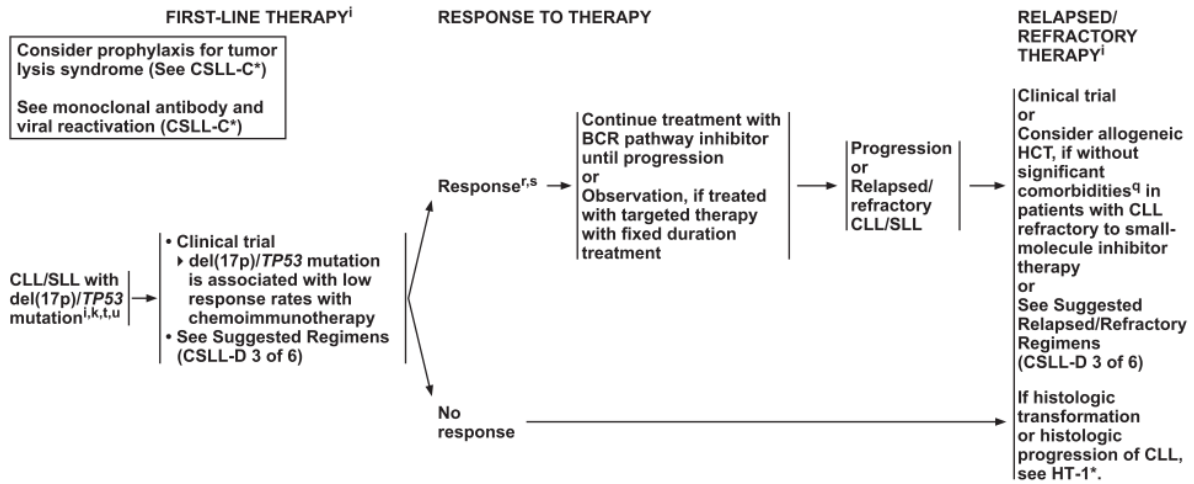
^q Eisawy M, Storer BE, Pulsipher MA, et al. Multi-centre validation of the prognostic value of the haematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index among recipient of allogeneic haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol 2015;170:574-583.

^r See Response Definition after Treatment for CLL/SLL (CSLL-E):

Version 4.2020, 12/05/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CSLL-4

CLL/SLL WITH DELETION OF 17P/TP53 MUTATION



*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

ⁱ See Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C*).

^k Absolute lymphocyte count alone or symptoms related to leukostasis are not an indication for treatment. Leukostasis is rarely seen in patients with CLL.

^q ElSawy M, Storer BE, Pulsipher MA, et al. Multi-centre validation of the prognostic value of the haematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index among recipient of allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2015;170,574-583.

^r See Response Definition after Treatment for CLL/SLL (CSLL-E).

^s For patients with complex karyotype (≥3 abnormalities) achieving remission with or after BTK inhibitor therapy, consider discussion of allogeneic HCT; however, available data do not support this as highly effective (Jagrowski et al. *Br J Haematol* 2012;159:82-87).

^u CPG-stimulated karyotype is useful to identify high-risk patients, particularly for Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor therapy.

^v Patients with low percentage of del17p-positive cells should be retested due to chance of false-positive results.

Version 4.2020, 12/05/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CSLL-5

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)**

FIRST-LINE THERAPY ^e		
	Preferred regimens	Other recommended regimens
Frail patient with significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs) OR Patients aged ≥65 y and younger patients with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib^f (category 1) Acalabrutinib^f ± obinutuzumab Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h} (Not recommended for frail patients) Chlorambucil + obinutuzumab High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab (category 2B) Ibrutinib^f + obinutuzumab (category 2B) Obinutuzumab (category 2B) Chlorambucil (category 3) Rituximab (category 3)
Patients aged <65 y without significant comorbidities	<ul style="list-style-type: none"> Ibrutinib^f (category 1) Acalabrutinib^f ± obinutuzumab Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h,i} FCR (fludarabine,^j cyclophosphamide, rituximab)^{i,k} (preferred for patients with <i>IGHV</i>-mutated CLL) FR (fludarabine,^j rituximab)^{k,l} HDMP + rituximab (category 2B) Ibrutinib^f + rituximab (category 2B) PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab) (category 3)

POST FIRST-LINE CHEMOIMMUNOTHERAPY MAINTENANCE THERAPY

- Other recommended regimen**
- Consider lenalidomide for high-risk patients (blood MRD ≥10⁻² or ≥10⁻⁴ and <10⁻² with unmutated *IGHV*)^m after first-line therapy

See Footnotes on CSLL-D 4 of 6

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See CSLL-C*)
See monoclonal antibody and viral reactivation (See CSLL-C*)

See Suggested Regimens for Relapsed/Refractory Therapy for CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation (2 of 6)

See Suggested Regimens for CLL/SLL with del(17p) (3 of 6)

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 4.2020, 12/05/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CSLL-D
1 OF 6

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation
 (alphabetical by category)

RELAPSED/REFRACTORY THERAPY ^e		
Frail patient with significant comorbidity OR Patients aged ≥65 y and younger patients with significant comorbidities (CrCl <70 mL/min)	Preferred regimens	Other recommended regimens
	<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Duvelisib^f • Idelalisib^f + rituximab^o 	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^p ± rituximab • Chlorambucil + rituximab • Reduced-dose FCR^{j,k} • HDMP + rituximab • Idelalisib^f • Lenalidomide^q ± rituximab
Patients aged <65 y without significant comorbidities	Preferred regimens	Other recommended regimens
	<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Duvelisib^f • Idelalisib^f + rituximab^o 	<ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab • Ofatumumab • PCR • Venetoclax^{f,g} • Bendamustine, rituximab + ibrutinib^f (category 2B) • Bendamustine, rituximab + idelalisib^f (category 2B)

POST SECOND-LINE CHEMOIMMUNOTHERAPY MAINTENANCE THERAPY (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy)
Other recommended regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide^m • Ofatumumab (category 2B)

See Footnotes on CSLL-D 4 of 6

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See CSLL-C*)
 See monoclonal antibody and viral reactivation (See CSLL-C*)

See Suggested Regimens for CLL/SLL with del(17p) (3 of 6)

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org.

Version 4.2020, 12/05/19 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2020. All rights reserved. The NCCN Guidelines[®] and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CSLL-D
2 OF 6

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL with del(17p)/TP53 mutation
 (alphabetical by category)

FIRST-LINE THERAPY ^e	
Preferred regimens	Other recommended regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^f ± obinutuzumab • Ibrutinib^f • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^p ± rituximab • HDMP + rituximab • Obinutuzumab

RELAPSED/REFRACTORY THERAPY ^e	
Preferred regimens	Other recommended regimens
<ul style="list-style-type: none"> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Duvelisib^f • Idelalisib^f + rituximab^o • Venetoclax^{f,g} 	<ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab^p ± rituximab • HDMP + rituximab • Idelalisib^f • Lenalidomide^q ± rituximab • Ofatumumab^f

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See CSLL-C*)
 See monoclonal antibody and viral reactivation (See CSLL-C*)

See Footnotes on CSLL-D 4 of 6
 See Suggested Regimens for CLL/SLL without del(17p) (1 of 6)

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutation
(alphabetical by category)**

^a See references for regimens CSLL-D 5 of 6* and CSLL-D 6 of 6*.

^b See Supportive Care for Patients with CLL/SLL (CSLL-C*).

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

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

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

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

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

^h Anti-CD20 monoclonal antibodies include: rituximab, ofatumumab, or obinutuzumab.

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

^j See Discussion for further information on oral fludarabine.

^k Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine; however, patients should be observed carefully and fludarabine should be avoided in those where a history of fludarabine-associated AIHA is suspected.

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

^m Minimal residual disease (MRD) evaluation with a sensitivity of 10⁻⁴ according to the standardized ERIC method or standardized next-generation sequencing (NGS) method.

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

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

^p While alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Alemtuzumab is less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.

^q Lenalidomide can be given as continuous or intermittent dosing for patients with CLL. Growth factors and/or dose adjustment may be needed to address cytopenias, without necessitating holding treatment. See Badoux XC, Keating MJ, O'Brien SM, et al. *Blood* 2011;118:Abstract 980. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. *Blood* 2011;118:3489-3498. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.

^r This is not effective in patients with lymph nodes >5 cm.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020)
am 17.07.2020

#	Suchfrage
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
#2	(cll OR sll):ti,ab,kw
#3	(chronic OR "b-cell"):ti,ab,kw
#4	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
#5	(leu*mia*):ti,ab,kw
#6	#3 AND #4 AND #5
#7	("B-lymphocytic" AND leu*mia*):ti,ab,kw
#8	((("Low-grade" OR disrupt*) AND "b-cell" AND malignan*):ti,ab,kw
#9	(lymphoma* AND (Lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid OR small OR "small-cell")):ti,ab,kw
#10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	#10 with Cochrane Library publication date Between Jul 2015 and Jul 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.07.2020

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh])

	OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
12	(#11) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 17.07.2020

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab] OR Non-Hodgkin*[ti] OR Nonhodgkin*[ti] OR "b-cell"[ti])
10	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
11	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	(#12) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 08.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2019. [Zugriff: 17.07.2020]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 6). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, et al.** Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Med 2019;8(5):737.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_BAnz.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 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.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 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.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 16. Mai 2019 - Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-419/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-415.pdf.
7. **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 16. Mai 2019 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-418/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_nAWG_D-414.pdf.
8. **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 16. März 2017 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-265/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-262.pdf.

9. **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; 2017. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
10. **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: 15.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
11. **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.
12. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 15.07.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.
13. **Puła A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jażdżewska E, Robak T.** Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2018;59(5):1084-1094.
14. **Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2018;182(3):344-359.
15. **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.
16. **Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al.** Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(2):185-217.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-234-z**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei „erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist klinisch und biologisch heterogen. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Erkrankung voraus geht eine Monoklonale B Lymphozytose (MBL).

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation.

Standard ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie sowie Allgemeinzustand und Komorbidität.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema nicht grundlegend geändert, wird jedoch in dieser Stellungnahme umfassender mit der dahinterstehenden Evidenz dargestellt.

Stand des Wissens

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

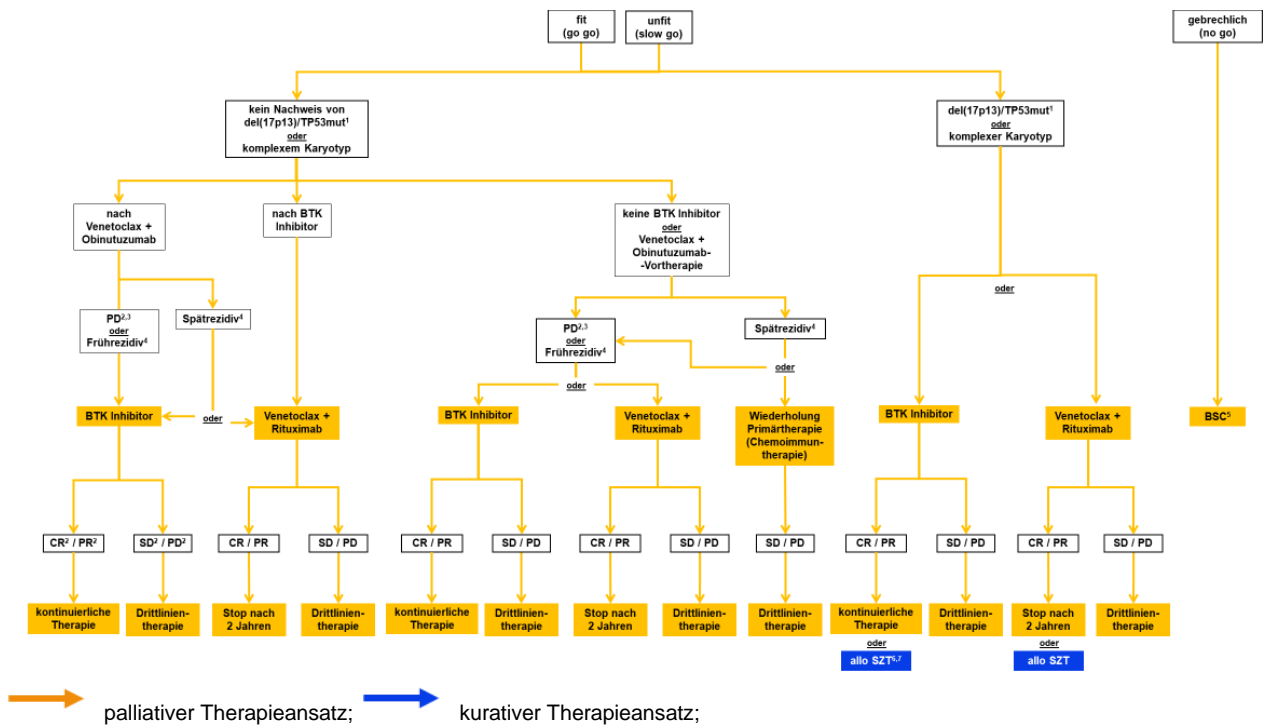
- S3 Leitlinie [1]
- Onkopedia Leitlinie [2]

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patienten vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. TP53-Mutation. Nach Therapie mit BTK oder BCL2 Inhibitoren können

Kontaktdaten
 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
 Indikation gemäß Beratungsantrag
 Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben

spezifische Resistenzmutationen, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Ein Algorithmus für die Zweitlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität



¹ zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; ² Progress oder Frührezidiv (innerhalb von 12-18 Monaten) sind häufig durch Richter-Transformation bedingt, und sollten mittels PET-CT und Histologie untersucht werden; ³ 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; ⁴ empfohlen wird eine Orientierung an der mittleren Remissionsdauer; ⁵ BSC – Best Supportive Care; ⁶ Allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, ⁷ nur bei fiten Patienten;

Progress / Refraktärität / Frührezidiv

Patienten, die auf die derzeitigen Standard-Chemoimmuntherapien (FCR, Clb-Obi, BR) refraktär sind oder nur eine kurze Remission (<2-3 Jahre) erzielten, oder rezidierte Patienten mit Nachweis einer *del(17p13)* bzw. einer *TP53*-Mutation haben eine schlechte Prognose. Ihre mittlere Gesamtüberlebenszeit lag vor Einführung der neuen Substanzen bei 1-2 Jahren, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvagetherapie. Hierbei

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben
wird eine stabile Erkrankung bei behandlungspflichtigen Patienten nach den Kriterien des IWCLL 2018 ebenfalls als Therapieversagen gewertet [3].
Inzwischen stehen mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib, dem BCL2-Inhibitor Venetoclax und dem PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib drei gezielte Arzneimittel für diese Patientengruppe zur Verfügung. Die aktuellen Daten zum Vergleich mit dem bisherigen Therapiestand können folgendermaßen zusammengefasst werden:
<ul style="list-style-type: none">- Der BTK-Inhibitor Ibrutinib führte in der RESONATE-1-Studie im Vergleich mit dem Anti-CD20 Antikörper Ofatumumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,13; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,59) [4].- Die Dreifachkombination Ibrutinib/Bendamustin/Rituximab/ war der Zweifachkombination Bendamustin/Rituximab überlegen und führte ebenfalls zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,2) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,55) [5]. Da in dieser Studie (HELIOS) jedoch kein Vergleichsarm mit Ibrutinib geführt wurde, bleibt fraglich, ob die Hinzunahme der Chemoimmuntherapie mit BR einen Mehrwert im Vergleich zu einer Ibrutinib-Monotherapie hat.- Der BTK-Inhibitor Acalabrutinib führte in der ASCEND-Studie bei Patienten nach mindestens 2 Vortherapien im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Idelalisib/Rituximab oder Bendamustin/Rituximab) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,31) [6].- Der BCL2-Inhibitor Venetoclax führte in Kombination mit Rituximab in der MURANO-Studie bei Patienten ab dem ersten Rezidiv gegenüber Bendamustin/Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,50; Median nicht erreicht), zu einer Erhöhung der Rate hämatologischer Remissionen sowie von MRD-Negativität [7].- Venetoclax führte bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL mit Nachweis einer del(17p13) bzw. einer TP53-Mutation und nach Vorbehandlung mit einem Inhibitor des BCR-Signalübertragungswegs als Monotherapie in einer einarmigen Studie zu einer Remissionsrate von 79% [8, 9].- Der PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib führte in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender CLL und Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) [10], ebenso in der Kombination Idelalisib/Ofatumumab gegenüber einer Ofatumumab-Monotherapie [11]. Da Ofatumumab Anfang 2019 vom deutschen Markt genommen wurde, ist diese Option nicht in den Therapiealgorithmus aufgenommen. In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierender indolenter Non-Hodgkin-Lymphome wurde eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Kombinationsarmen beobachtet. Es wird deshalb jetzt bei allen Patienten eine Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis jirovecii</i> sowie eine regelmäßige Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer CMV-Virämie, empfohlen.

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben
<p>Bei Patienten mit Ibrutinib-Vorbehandlung stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von Risikofaktoren (TP53-Aberration) und Fitness dar.</p> <p>Bei Patienten mit einer Vortherapie mit Venetoclax plus CD20 Antikörper scheint bei einer längeren Remission eine erneute Therapie mit dem BCL2-Inhibitor möglich zu sein [12]. Bisher gibt es nur unzureichend Daten, nach welcher Remissionsdauer eine Retherapie mit Venetoclax sinnvoll ist. BTK Inhibitoren zeigen auch nach einer Vortherapie mit Venetoclax eine sehr gute Wirksamkeit.</p> <p>Bei Patienten nach Erstlinienbehandlung mit Chemoimmuntherapie stehen neben der Kombination aus Venetoclax/Rituximab alternativ auch BTK-Inhibitoren in der Zweitlinie zur Verfügung. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen Venetoclax/Rituximab und Ibrutinib liegen nicht vor.</p> <p>Bei Patienten mit Ibrutinib-Vorbehandlung stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von Risikofaktoren (TP53-Aberration) und Fitness dar. Bei Patienten nach Erstlinienbehandlung mit Chemoimmuntherapie steht neben der Kombination aus Venetoclax/ Rituximab alternativ auch Ibrutinib in der Zweitlinie zur Verfügung. Ergebnisse direkt vergleichender Studien zwischen Venetoclax/Rituximab und Ibrutinib liegen nicht vor.</p> <p>Bei Patienten mit Venetoclax/Obinutuzumab-Vorbehandlung ist eine Retherapie oder ein Wechsel auf einen BTK-Inhibitor möglich. Belastbare Daten über die optimale Sequenz liegen bisher nicht vor. Aktuell empfehlen wir</p> <ul style="list-style-type: none">- bei Progress oder frühem Rezidiv (12-18 Monate): Ausschluss einer Richter-Transformation mittels PET-CT und Histologie- bei Rezidiv unterhalb der medianen Remissionsdauer: Wechsel auf einen BTK-Inhibitor oder Therapie mit Venetoclax/Rituximab, auch abhängig von der initialen Verträglichkeit- bei Rezidiv oberhalb der medianen Remissionsdauer: Therapie mit Venetoclax/Rituximab. <p>Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Option bei Hochrisiko-Patienten. Die European Research Initiative on CLL (ERIC) und die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) haben die Indikationskriterien aktuell mit dieser Unterteilung revidiert [13]:</p> <ul style="list-style-type: none">- CLL Hochrisiko I: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie (falls durchgeführt), <i>TP53</i>-Mutation oder -Deletion, sensitiv gegenüber Signalwegsinhibitoren (BTKI, Venetoclax);- CLL Hochrisiko II: resistent gegenüber Chemoimmuntherapie und gegenüber mindestens einem Signalwegsinhibitor (BTKI und/oder Venetoclax). <p>Bei Patienten mit Hochrisiko I kann bei Ansprechen auf eine zielgerichtete Substanz eine allogene Transplantation bei niedrigem Transplantationsrisiko (gut passender Spender, keine Komorbidität, <65 Jahre) erwogen werden. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten mit <i>TP53</i>-Aberration eine konsolidierende allogene Transplantation in der ersten Therapielinie nicht mehr empfohlen.</p> <p>Bei Patienten mit Hochrisiko II, die sowohl auf Chemoimmuntherapie und mindestens eine gezielte Therapie refraktär sind, stellt die allogene Transplantation unabhängig vom <i>TP53</i>-Status eine Option dar. Auch</p>

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben
Patienten mit CLL und Richter-Transformation sollten einer allogenen Transplantation zugeführt werden, sofern dies die Fitness des Patienten und die Spendersituation erlauben.
Bei Patienten mit Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP durchgeführt werden. Bei biologisch jungen Patienten wird eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn NHL und CLL klonal verwandt sind (kein unabhängiges Zweitlymphom). Bei fehlender Eignung für eine allogene Transplantation kann stattdessen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation kann außerdem eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren erwogen werden [14]. Bei Patienten mit Transformation in ein Hodgkin Lymphom kann eine Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin Lymphom durchgeführt werden.
Spätrezidiv
Im Kontext einer randomisierten Phase III Studie (MURANO-Studie) konnte eine Überlegenheit einer Therapie auf der Basis von Venetoclax/Rituximab (über insgesamt 2 Jahre) gegenüber Bendamustin/Rituximab für Patienten mit einem Spätrezidiv nach Bendamustin/Rituximab (>24 Monate) nachgewiesen werden, so dass Venetoclax/Rituximab, unabhängig vom Fitness-Status, eine präferierte Therapieoption für Patienten mit Spätrezidiv darstellt [7].
Als Alternative neben Venetoclax/Rituximab steht für mit BTK-Inhibitoren unvorbehandelte Patienten Ibrutinib oder Acalabrutinib zur Verfügung.
Als nachrangige Alternativen kann bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer von mindestens 2-3 Jahren (abhängig von der Intensität der Therapie) auch die erneute Chemoimmuntherapie zum Einsatz kommen.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Ja, dies ist in einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung definierter Entscheidungskriterien enthalten.
Referenzen
1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, 2019. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben
<ol style="list-style-type: none">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.html3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al.: IWCLL guidelines diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131:2745-2760, 2018. DOI: 10.1182/blood-2017-09-8063984. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al: Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 371:213-223, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa14003765. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F et al.: Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomized, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 17:200-211, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00465-96. Ghia P, Pluta A, Wach M et al.: ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 38:2849-2961, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.033557. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 378:1107-1120, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa17139768. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 17:768-778, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-59. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17 deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. J Clin Oncol 36:1973-1980, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.684010. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa131522611. Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab of previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Haematol 4:e114-e126, 2017. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30019-412. Kater AP et al.: MURANO trial, personal communication, 202013. Ding W, Dong H, Call TG et al.: PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a Phase 2 Trial (MC1485). American Society for Hematology (ASH) Annual Meeting: Abstract 834, 2016. https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper84816.html14. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al. for the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 132:892-902, 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-01-826008

Kontaktdaten
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben