

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2016-07-01-D-249 Ibrutinib**

Stand: November 2015

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

**Ibrutinib  
[zur Erstlinienbehandlung der CLL]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

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

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

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

- allogene Stammzelltransplantation

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

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

Beschluss vom 19. März 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

Beschlüsse vom 16. April 2015 und 15. Oktober 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

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

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib Imbruvica®	Imbruvica® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).
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. (FI Levact®, November 2014)
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (FI Leukeran®, Juli 2014)
Fludarabin L01BB05 generisch	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. (FI Bendarabin®, September 2014)
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"> <li>• die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder</li> <li>• als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.</li> </ul> (FI Zydelig®, Juli 2015)
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. (FI Gazyvaro™, Juli 2014)
Ofatumumab L01XC10 Arzerra®	Nicht vorbehandelte chronische lymphatische Leukämie (CLL): Arzerra in Kombination mit Chlorambucil oder Bendamustin ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit CLL, die noch keine vorangegangene Therapie hatten und die nicht für eine Fludarabin-basierte Therapie geeignet sind. (FI Arzerra®, Juli 2014)
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Dermosolon®, August 2011)
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (FI Cutason®, Februar 2015)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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. (FI MabThera®, Mai 2014)
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid kann, abhängig von der Indikation, alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewendet werden. Cyclophosphamid ist angezeigt zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)</li> <li>- [...]</li> </ul> (AMIS-Eintrag Cyclophosphamid HEXAL 1000 mg)
Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome	
Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphom (FI Adrimedac®, September 2013)
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"> <li>- maligne Non-Hodgkin-Lymphome</li> </ul> (FI Vinblastinsulfat Teva®, Februar 2014)
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristinsulfat-Teva® wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>- malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</li> </ul> (FI Vincristinsulfat-Teva®, September 2011)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

<b>Indikation für die Recherche bei Ibrutinib (Imbruvica®):</b> .....	5
<b>Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</b> .....	5
<b>Systematische Recherche:</b> .....	6
<b>G-BA Beschlüsse</b> .....	7
<b>Cochrane Reviews</b> .....	8
<b>Systematische Reviews</b> .....	12
<b>Leitlinien</b> .....	20
<b>Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</b> .....	29
<b>Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</b> .....	32
<b>Literatur:</b> .....	34

### **Indikation für die Recherche bei Ibrutinib (Imbruvica®):**

Imbruvica® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, die bisher keine Therapie erhalten haben. oder zur Behandlung erwachsener Patienten, die bisher keine Therapie erhalten haben und die für eine Fludarabin-haltige Therapie nicht geeignet sind.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronisch lymphatische Leukämie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **852** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **56** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **23** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CR	complete remission
CrI	Credibility Interval
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
FC	Fludarabin + Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	Obinutuzumab + Chlorambucil
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OClb	Ofatumumab + Chlorambucil
OS	overall survival / Gesamtüberleben
PFS	progression free survival
RCIb	Rituximab + Chlorambucil
SR	systematischer Review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2011 [5].</b> Off-Label-Use Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL</p>	<p><b>Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):</b> Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lympho plasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)</p>
<p><b>G-BA, 2015 [6,7].</b> 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 – Obinutuzumab</p>	<p><b>Fazit:</b> Obinutuzumab (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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar</p> <p>Die Kombination einer Chemotherapie mit Rituximab stellt nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bei der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie den Therapiestandard dar. Dieser Therapiestandard wurde auch durch schriftlich und mündlich abgegebene Stellungnahmen von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis bestätigt.</p>

## Cochrane Reviews

<p><b>Bauer et al., 2012 [1].</b> (assessed as up-to-date 4.1.2012)</p>	<p>1. Fragestellung  <i>„The objectives of this review are to provide an evidence-based answer regarding the clinical benefits and harms of monoclonal anti-CD20 antibodies (such as rituximab, ofatumumab, GA101) compared to no further therapy or to other anti-leukaemic therapies in patients with CLL, irrespective of disease status.“</i></p>
<p>Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population          Pat. mit histologisch nachgewiesener B-Zell CLL, sowohl nach Vorbehandlung wie auch First-Line. Bei gemischten Populationen wurden Studien nur berücksichtigt, wenn <math>\geq 80\%</math> CLL hatten.</p> <p>Intervention          Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Komparator  <i>“Standard treatment options include monotherapy with chlorambucil (Clb), bendamustine, or purine analogues (fludarabine, pentostatine); polychemotherapies with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone (CHOP); cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP); or fludarabine with cyclophosphamide (FluC).“</i></p> <p>Endpunkt          primär: Gesamtüberleben (OS)          sekundär: progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur nächsten Behandlung, behandlungsbezogene Mortalität<sup>1</sup>, komplette Response, Gesamtresponse, minimale Residualkrankheit, Nebenwirkungen, Studienabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum (bis Jan. 2012)          Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (insgesamt N=7), davon 3 RCTs (n=1.421) antileukämische Chemotherapie plus monoklonale anti-CD-20-Antikörper vs. antileukämische Chemotherapie alleine, mit jeweils identischer Chemotherapie in beiden Gruppen; 2 RCTs (n=177) antileukämische Chemotherapie plus monoklonale anti-CD-20-Antikörper vs. antileukämische Chemotherapie alleine, mit unterschiedlicher Chemotherapie in beiden Gruppen [Daten nur aus Abstracts] sowie zwei RCTs (n=165) mit Dosisvergleichen für Rituximab. <b>4 RCTs (n=1.147) zu</b></p>

<sup>1</sup> nicht berichtet, wie behandlungsbezogene Mortalität in den Studien jeweils definiert/operationalisiert wurde



	<p><b>First-Line-Therapie.</b></p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: gemäß <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>: Generierung der Randomisierungssequenz, verborgene Zuweisung, Verblindung, Vollständigkeit der Endpunktdaten, selektives Berichten von Endpunkten, andere Quellen von Bias (jeweils ‚niedrig‘, ‚hoch‘ oder ‚unklar‘)</p> <p>keine Quantifizierung der Heterogenität aufgrund kleiner Studienzahl vorgenommen</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung (hier nur die Ergebnisse für First-Line-Therapie dargestellt)</p> <p>1. <i>Anti-leukaemic therapy plus anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy alone; anti-leukaemic therapy identical in both groups.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (1 RCT, n=817): HR 0,67 (95% CI 0,48;0,94)</li> <li>• PFS (1 RCT, n=817): HR 0,56 (95% CI 0,46;0,68)</li> <li>• Zeit bis zur nächsten Behandlung (1 RCT, n=817): HR 0,59 (95% CI 0,47;0,74)</li> <li>• Gesamtresponse (1 RCT, n=817): RR 1,13 (95% CI 1,06;1,19)</li> <li>• komplette Response (1 RCT, n=817): RR 2,05 (95% CI 1,65;2,54)</li> <li>• behandlungsbezogene Mortalität (1 RCT, n=817): RR 0,80 (95% CI 0,32;2,01)</li> <li>• SAE Grad 3-4 (1 RCT, n=800): RR 1,22 (95% CI 1,11;1,33)</li> </ul> <p>2. <i>Anti-leukaemic therapy with anti-CD20 antibody versus anti-leukaemic therapy without anti-CD20 antibody (antileukaemic therapy not identical in both groups).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtresponse (1 RCT, n=165): RR 1,03 (95% CI 0,91;1,16)</li> <li>• komplette Response (1 RCT, n=165): RR 1,27 (95% CI 0,98;1,65)</li> <li>• behandlungsbezogene Mortalität (1 RCT, n=165): RR 0,11 (95% CI 0,01;2,01)</li> </ul> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>“This meta-analysis showed that patients receiving chemotherapy plus rituximab benefited in terms of OS as well as PFS compared to those with chemotherapy alone. Therefore, it supports the recommendation of rituximab in combination with FluC as an option for the first-line treatment as well as for the people with relapsed or refractory CLL. The available evidence regarding the other assessed comparisons was not sufficient to deduct final conclusions.”</i></p>
--	--

<p><b>Erstautor</b> <b>Vidal et al., 2012 [23].</b></p> <p>(assessed as up-to-date Mai 2012)</p> <p>Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>1. Fragestellung „To evaluate the efficacy of bendamustine therapy for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including CLL.“</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population “Patients with histologically confirmed indolent B cell lymphoid malignancies, i.e. SLL/CLL, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma, marginal zone lymphoma. We included both patients receiving bendamustine as first-line therapy and patients with relapsed or refractory disease receiving it as salvage therapy.“</p> <p>Intervention “Bendamustine as a single agent or in combination with chemotherapy and immunotherapy.” “The total dosage of bendamustine ranged from 180 mg/m<sup>2</sup> to 300 mg/m<sup>2</sup> body surface area (BSA), either divided into two days of treatment (90 to 100 mg/m<sup>2</sup> BSA administered daily) and repeated every 28 days (<b>Knauf 2009</b>;Niederle 2012; Rummel 2009; Rummel 2010) or given over five days (60 mg/m<sup>2</sup> BSA each day) and repeated every 21 days”</p> <p>Komparator “• Observation or steroids alone • Chemotherapy [Adriamycin, cyclophosphamide, chlorambucil, fludarabine, mitoxantrone, vincristine] • Chemotherapy in combination with immunotherapy (i.e. rituximab) or radio-immunotherapy“</p> <p>Endpunkte primär: Gesamtüberleben, Mortalität jeglicher Ursache sekundär: PFS, komplette Response, Gesamtresponse (=komplette+partielle), Lebensqualität, behandlungsbezogene Mortalität, Studienabbruch wg. Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen, Infektionen als Nebenwirkung</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Mai 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt 5, davon 1 zu CLL first-line): 1 RCT (n=319) [Knauf et al. 2009]</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i></p> <p>Es wurde keine Metaanalyse aufgrund der klinischen Heterogenität der Studien durchgeführt.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

(basierend auf 1 RCT, n=319 [Knauf et al. 2009]) vs. Chlorambucil  
primär:

- Gesamtüberleben: HR 0,69 (95% CI 0,43;1,11)
- Mortalität jeglicher Ursache: HR 0,86 (95% CI 0,66;1,12)

sekundär:

- PFS: HR 0,28 (95% CI 0,19;0,42)
- komplette Response: RR 1615 (95% CI 5,14;50,72)
- Gesamtresponse (=komplette+partielle): RR 2,22 (95% CI 1,72;2,88)
- Lebensqualität: kein relevanter Unterschied
- Studienabbruch wg. Nebenwirkungen: Bendamustin 11% vs. Chlorambucil 3% (p=0,005)
- schwere Nebenwirkungen (Grade 3-4): RR 2,91 (95% CI 2,06;4,11)
- Infektionen als Nebenwirkung: Bendamustin 8% vs. Chlorambucil 3% (p-Wert nicht berichtet)

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

*„For patients with CLL who are candidates only for chlorambucil, treatment with bendamustine is associated with a higher rate of adverse events and no survival benefit and is therefore not recommended.“*

## Systematische Reviews

<p><b>Cheng et al., 2012 [2].</b></p> <p>A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>1. Fragestellung  <i>„The objective of this study was to conduct a network meta-analysis to compare relative treatment effects of therapies for previously untreated CLL.“</i></p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population  nicht vorbehandelte Pat. mit symptomatischer CLL überwiegend ohne prognostisch ungünstige Faktoren (bspw. 17p und 11q Deletion)</p> <p>Intervention  Alemtuzumab, Fludarabin, Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR)</p> <p>Komparator  Chlorambucil, Fludarabin + Cyclophosphamid (FC), Fludarabin</p> <p>Endpunkt  PFS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Nov. 2011  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=2.625)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Jadad Score</i>, Bewertung der klinischen Heterogenität (anhand Patientencharakteristika, Dosierungsschemata)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung  <i>“The combination regimen FCR was associated with longest duration of PFS, with the mean estimated to be approximately 76 months (95% CrI: 60, 91). FC was estimated to yield mean PFS of approximately 60 months (46, 73), fludarabine 38 months (27, 49), alemtuzumab 24 months (15, 32), and chlorambucil 23 months (15, 32).“</i></p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren  <i>“Among the five therapy options evaluated in this network meta-analysis, our results suggest that FCR should be considered an optimal initial treatment strategy for younger, healthier, treatment-naïve CLL patients with low to intermediate-risk disease. However, due to limitations of using model simulations, additional evaluations of FCR are necessary in order to clinically validate its therapeutic potential.”</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med)</p>

<p><b>Ladyzynski et al., 2015 [8].</b></p> <p>A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p style="text-align: center;">Gesamtüberleben aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet</p> <p>1. Fragestellung  „The objective of the current study was to conduct a network meta-analysis to compare survival data of therapies for previously untreated CLL”</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population  nicht vorbehandelte Pat. mit symptomatischer CLL</p> <p>Vergleiche:</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p><small>Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup of trials in older/unfit patients is surrounded by the dotted line.</small></p> <p>Endpunkte:  OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Januar 2014  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=4.173)  für Endpunkt PFS, 6 für Endpunkt OS (n=3.110)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Jadad Score</i>, Bewertung der klinischen Heterogenität (anhand Patientencharakteristika, Dosierungsschemata)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (median, 95% CrI)  jüngere, gesündere Patienten:  Fludarabin: 70 (61;87)  FCR: 66 (51;-)  Chlorambucil: 66 (61;74)  FC: 59 (49;81)</li> <li>ältere, kränkere Patienten:  GCb: 90 (48;-)  Chlorambucil: 59 (47;-)  RCb: 58 (37;-)</li> </ul>
---	---

	<p>Fludarabin: 44 (27;-)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> (median, 95% CrI)</li> </ul> <p>jüngere, gesündere Patienten:</p> <p>FCR: 75 (22;123)  Bendamustin: 51 (11;79)  FC: 43 (28;61)  Alemtuzumab: 31 (21;48)  Fludarabin: 26 (20;33)  Chlorambucil: 19 (18;21)</p> <p>ältere, kränkere Patienten:</p> <p>GClb: 60 (8;333)  RCIb: 30 (7;307)  OCIb: 24 (5;294)  Fludarabin: 17 (4;239)  Chlorambucil: 16 (15;18)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>“Our results suggest that FCR has higher potential of preventing CLL progression in younger/fit patients in terms of a median of the projected mean PFS not only over four therapy options, which were a subject of the previous meta-analysis, but also over bendamustine. However, the best efficacy of FCR in terms of the projected mean PFS does not entail prolonging of median OS in comparison with chlorambucil and it is outperformed by a few months by fludarabine monotherapy in this group of patients.</i></p> <p><i>In older/unfit patients obinutuzumab with chlorambucil demonstrates longer median of the projected PFS than chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab or with rituximab. The highest potential of GClb of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient’s overall survival.”</i></p>
<p><b>Main et al., 2010 [10].</b></p> <p>The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p><i>„What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab in combination with fludarabine therapies versus fludarabine therapies alone or chlorambucil for the first-line treatment of CLL?”</i></p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: nicht vorbehandelte Pat. mit CLL</p> <p>Intervention: Rituximab + Fludarabin+ Cyclophosphamid (FCR)</p> <p>Komparator: Fludarabin+ Cyclophosphamid (FC)</p>

<p>leukaemia: an evidence review of the submission from Roche</p>	<p>Endpunkte: PFS, OS, ereignisfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben, Response, Dauer der Response, Zeit bis zur erneuten CLL-Therapie, Lebensqualität, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1 (n=810; CLL-8-Studie)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: HR 0,72 (95% CI 0,48;1,09)</li> <li>• PFS: HR 0,56 (95% CI 0,43;0,72)</li> <li>• ereignisfreies Überleben HR 0,55 (95% CI 0,43;0,70)</li> <li>• komplette Response: 36% vs. 17,1%</li> <li>• partielle Response: 50,1% vs. 55,5% (n.s.)</li> <li>• Nebenwirkungen Grad 3-4 77% vs. 62%</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren <i>“Rituximab in combination with fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) is recommended as an option for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in people for whom fludarabine in combination with cyclophosphamide (FC) is considered appropriate. Rituximab in combination with chemotherapy agents other than fludarabine and cyclophosphamide is not recommended for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia.”</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med): Studie vorzeitig beendet aufgrund signifikantem Unterschied in PFS, daher Daten zu OS nicht verwertbar</p>
<p><b>Nunes et al., 2015 [16].</b></p> <p>Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamid</p>	<p>1. Fragestellung <i>“this systematic review with meta-analysis aims to comparatively evaluate the effectiveness and safety of FC and FCR regimens.”</i></p> <p>2. Methodik</p> <p>Population Pat. mit CLL ohne Vorbehandlung</p>

<p>e versus fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review with meta-analysis</p>	<p>Intervention: FCR</p> <p>Komparator: FC</p> <p>Endpunkt: primär: PFS, OS, CR sekundär: Sicherheitsprofil</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Dez. 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2.433)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: <i>Jadad Score</i></p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: SMD (Monate) 4,37 (95% CI 3,53;5,21) zugunsten FCR (3 RCTs, n=1.881), p&lt;0,001, I<sup>2</sup>&gt;50%</li> <li>• PFS: SMD (Monate) 10,33 (95% CI 6,24;14,42) zugunsten FCR (4 RCTs, n=2.433), p&lt;0,001, I<sup>2</sup>&gt;50%</li> <li>• CR: OR = 2,58 (95% CI 2,13–3,13), p&lt;0,05 zugunsten FCR (4 RCTs, n=2.433), I<sup>2</sup>=0%</li> <li>• Sicherheit: Neutropenie Grad 3-4 OR = 1,62 (95% CI 1,35;1,96) p&lt;0,05, I<sup>2</sup>=67%, zuungunsten FCR</li> <li>• Sicherheit: unerwünschte Wirkungen insgesamt OR = 1,75 (95% CI 1,35;2,25) p&lt;0,05, I<sup>2</sup>=23%, zuungunsten FCR</li> </ul>
<p><b>Terasawa et al., 2013 [22].</b></p> <p>Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic</p>	<p>1. Fragestellung „We performed a multiple-treatment meta-analysis using direct and indirect data based on all available head-to-head randomized controlled trials (RCTs) to compare the benefits and harms of first-line treatments for untreated advanced-stage CLL.“</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Pat. mit CLL ohne Vorbehandlung im Stadium B-C nach Binet oder <i>intermediate to high-risk</i> nach Rai</p>



leukemia: A multiple-treatment meta-analysis

### ausgewertete Vergleiche:

Table 1  
Grouping of treatment regimens in main analyses and sensitivity analyses<sup>a</sup>.

#	Main analysis	Example	Sensitivity analysis <sup>b</sup>
1	Single-agent chlorambucil <sup>c</sup>	Chlorambucil	Conventional chemotherapies
2	Conventional combination regimens	Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)	
3	Single-agent fludarabine	Fludarabine	Purine analogue monotherapies
4	Single-agent cladribine	Cladribine	
5	Fludarabine-based combination regimens	Fludarabine, cyclophosphamide (FC)	Purine analogue-based combination regimens
6	Cladribine-based combination regimens	Cladribine, cyclophosphamide	
7	Fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies	Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (FCR)	Purine analogue-based chemoimmunotherapies
8	Pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies	Pentostatin, cyclophosphamide, rituximab	
9	Single-agent alemtuzumab	Alemtuzumab	Single-agent alemtuzumab
10	Single-agent bendamustine	Bendamustine	Single-agent bendamustine
11	High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation <sup>d</sup>	NA	NA

<sup>a</sup> These treatment categories may or may not include steroids in addition to the chemotherapies (e.g., chlorambucil and prednisone, a steroid, was still categorized as single-agent chlorambucil).

<sup>b</sup> Some of the treatment categories in the main analysis are aggregated: conventional chemotherapies (combining single-agent chlorambucil and conventional combination regimens); purine analogue monotherapies (single-agent fludarabine and single-agent cladribine); purine analogue-based combinations (fludarabine-based combination regimens and cladribine-based combination regimens); purine analogue-based chemoimmunotherapies (fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies and pentostatin-rituximab-based chemoimmunotherapies).

<sup>c</sup> Any chlorambucil monotherapies regardless of dose intensity.

<sup>d</sup> No eligible studies used this treatment, and it is not analyzed further.

### Endpunkte:

primär: OS

sekundär: PFS, behandlungsassoziierte Mortalität

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Juni 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 25  
(n=7.926)

Qualitätsbewertung der Studien: *entsprechend Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

### 3. Ergebnisdarstellung

- OS:

*“Statistically significant difference was found in only 1 (from a single trial) out of 13 treatment contrasts with data on OS: fludarabine-rituximab-based immunochemotherapy was superior to fludarabine-based combination (summary HR = 0.67, 95% CI: 0.48,0.92).”*

- PFS:

*“In meta-analyses of head-to-head studies fludarabine monotherapy, fludarabine-based combination, alemtuzumab, and bendamustine were superior to chlorambucil; fludarabine-based combination was better than conventional combination or fludarabine alone; and fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapy was superior to fludarabine-based combination.”*

- behandlungsassoziierte Mortalität

*“chlorambucil had lower TRM than fludarabine-based combination or fludarabine alone; however, these two comparisons were based on only two studies each”*

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

*“For young uncomplicated patients, based on our ranking analysis, bendamustine and fludarabine-rituximab-based chemoimmunotherapies such as FCR may be good candidates of*

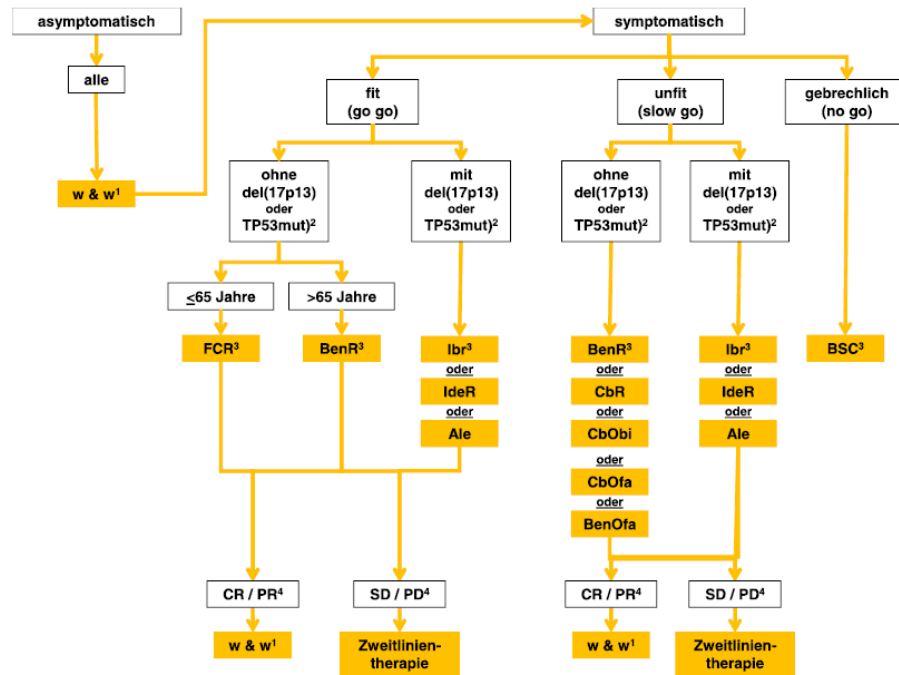
	<p>priority to be compared if improving PFS is of particular importance. (...) For typical frail elderly CLL patients, randomized evidence is generally insufficient and thus any treatment comparisons are informative. Because chlorambucil-based regimens cost less and are less toxic, and as recommended by the current practice guidelines<sup>9, 10</sup> are still a realistic first-line therapy choice”</p>
<p><b>Lepretre et al., 2015 [9].</b></p> <p>Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies</p>	<p>1. Fragestellung  <i>“This systematic review collates all the empirical evidence on the efficacy and safety of CLB used alone or in combination with other treatments in CLL patients and in patients with low-grade NHLs.”</i></p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:  Pat. mit CLL ohne Vorbehandlung</p> <p>Intervention:  Chlorambucil, Dosierung heterogen:  <i>“The dosages, administered by cycles every 28 days, ranged as follows: 40 mg/m<sup>2</sup> day 1, 10 mg/m<sup>2</sup> day 1–7 or day 10, 12 mg/m<sup>2</sup> day 1–7, 0.4 mg/kg to 0.8 mg/kg day 1 and day 15. For a subject with a body surface area of 2 m<sup>2</sup> or weighing 80 kg, the estimated total dose per cycle was 80mg on day 1, 140mg to 168mg over 7 days, 64mg to 128mg twice (day 1 and day 15) or 200mg over 10 days. The total dose administered per 28-day cycle ranged from 80mg (day 1) to 200mg (over 10 days). Treatment was repeated every 28 days to a maximum of 6–12 cycles.”</i></p> <p>Komparator:  Fludarabin, Cladribin, Alemtuzumab, Bendamustin, Ofatumumab, Obinutuzumab, Rituximab</p> <p>Endpunkte:  PFS, OS, Response (gesamt, komplett, partiell), Sicherheit</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Juni 2014  Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 RCTs (n=3.775)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung  (keine Metaanalyse durchgeführt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chlorambucil-Monotherapie vs. Komparatoren oder vs. Chlorambucil plus Anti-CD20-Antikörper</li> </ul> <p>Chlorambucil gegenüber Komparatoren bei den meisten Wirksamkeitsendpunkten statistisch signifikant <u>unterlegen</u></p>

	<p>Nebenwirkungen: Chlorambucil hat weniger Grad 3-4 Neutropenien im Vergleich zu Bendamustin (1 RCT: 10,6% vs. 23%), Fludarabin (2 RCTs: 19 vs. 27%, 28 vs. 41%), Cladribin (1 RCT: 11% vs. 23%), Ofatumumab (1 RCT: 14% vs. 26%), Rituximab (16% vs. 27%), Obinutuzumab (16% vs. 35%); insgesamt auch weniger schwere Infektionen vs. Bendamustin, Fludarabin und Cladribin, nicht aber vs. Anti-CD20-Antikörper</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p><i>“In conclusion, our review has shown that the main advantage of CLB is its low level of toxicity in comparison with PNAs such as fludarabine, in CLL (...).The results of new studies showed that CLB monotherapy should be used less frequently, since the combination of CLB with anti-CD20 antibody is more effective than CLB alone”</i></p>

## Leitlinien

<p><b>DGHO 2014 [3].</b> <b>Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)</b> Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen</p>	<p>Leitlinie der DGHO, OeGHO (Österreich) und SGHSSH (Schweiz) zur Diagnose und Therapie von Patienten mit CLL</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Grundlage ist das AWMF-Regelwerk - Evidenzklassifizierung nach Oxford oder SIGN (siehe Tabellenblätter) - Die OL-Methodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor</li><li>– Update der Version von 2012</li><li>– Suchzeitraum Nov. 2014</li></ul> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: k.A.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise: methodische Details der LL nur im passwortgeschützten Bereich der DGHO-Webseite verfügbar</p>
---	---

Abbildung 4: Erstlinientherapie der CLL



Legende:

→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

<sup>1</sup> w & w - abwartendes Verhalten;

<sup>2</sup> zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik;

<sup>3</sup> Therapie: Ale - Alemtuzumab, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, C - Cyclophosphamid, Cb - Chlorambucil, F - Fludarabin, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, P - Prednison, R - Rituximab;

<sup>4</sup> PD - Progress, PR - partielle Remission, SD - stabile Erkrankung

## Empfehlungen

Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation - Guter Allgemeinzustand:

- „Bei körperlich fitten Patienten (z.B. CIRS < 6) mit normaler Nierenfunktion und Fehlen einer klinisch relevanten Komorbidität besteht die Erstlinientherapie der Wahl außerhalb klinischer Studien in der Kombinationstherapie Fludarabin, Cyclophosphamid plus Rituximab (FCR)“ (1 RCT Phase III)
- „Eine Alternative zu FCR kann die Kombination von Bendamustin mit Rituximab (BR) sein, insbesondere bei unkontrollierter Autoimmunhämolyse oder eingeschränkter Nierenfunktion“ (RCT: CLL10)

Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation Reduzierter Allgemeinzustand:

- „Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder erhöhter Komorbidität stehen für die Chemotherapie mindestens zwei Optionen zur Verfügung, Chlorambucil bzw. Bendamustin. Im direkten Vergleich hat sich Bendamustin gegenüber Chlorambucil hinsichtlich der Remissionsraten, der Rate kompletter Remissionen und des progressionsfreien Überlebens überlegen gezeigt“ (1 RCT Phase II)
- „Hinzunahme von Rituximab bzw. von Obinutuzumab die

	<p><i>Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben gegenüber einer Chlorambucil-Monotherapie bei diesen Patienten verbessert“ (1 RCT)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>„In einer weiteren Phase-III-Studie bei nicht für eine Fludarabin-Therapie geeigneten Patienten erzielte Ofatumumab in Kombination mit Chlorambucil höhere Remissionsraten und ein längeres progressionsfreies Überleben als die Monotherapie mit Chlorambucil“ (1 RCT Phase III)</i></li> <li>• <i>„Zusammengefasst sollten auch komorbide Patienten eine Therapie mit Bendamustin (dosisreduziert auf 70mg/m<sup>2</sup>, Tag 1+2) in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab, oder mit Chlorambucil in Kombination mit Rituximab, Obinutuzumab oder Ofatumumab erhalten.“</i></li> <li>• <i>„Eine Monotherapie mit Fludarabin in Standarddosierung wird aufgrund seiner erhöhten Toxizität im Vergleich zu einer Chlorambucil- oder einer Bendamustin-basierten Therapie bei komorbiden Patienten nicht empfohlen“ (1 RCT)</i></li> </ul> <p>Patienten ohne del(17p13) bzw. TP53-Mutation Schlechter Allgemeinzustand:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>„Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand steht die supportive Therapie an erster Stelle. Diese kann auch antineoplastisch wirksame Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung beinhalten.“</i></li> </ul>
<p><b>Eichhorst et al., 2015 [4].</b></p> <p>Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p>Leitlinie der European Society for Medical Oncology Update von 2011</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p><i>“These clinical practice guidelines were developed in accordance with the ESMO standard operating procedures for clinical practice guidelines development. The relevant literature has been selected by the expert authors. Levels of evidence and grades of recommendation have been applied using the system shown in Table 3.”</i></p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p><b>“Levels of evidence</b></p> <p><i>I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity</i></p> <p><i>II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials</i></p>

	<p>or of trials with demonstrated heterogeneity</p> <p>III Prospective cohort studies</p> <p>IV Retrospective cohort studies or case-control studies</p> <p>V Studies without control group, case reports, experts opinions</p> <p><b>Grades of recommendation</b></p> <p>A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended</p> <p>B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended</p> <p>C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs,...), optional</p> <p>D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended</p> <p>E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended'</p>
	<p><b>Binet stage A and B with active disease or Binet stage C; Rai 0-II with active disease or Rai III-IV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “front-line treatment. In physically fit patients (physically active, with no major health problems, normal renal function) without TP53 deletion/mutation, FCR is the standard first-line therapy: improvement of OS has been demonstrated with this first-line chemoimmunotherapy (Figure 1) [I,A]” (1 RCT)</li> <li>• “In fit but elderly patients, FCR was shown to be associated with a higher rate of severe infections when compared with bendamustine plus rituximab (BR) [19]. Therefore, in this group of patients, therapy with BR may be considered, although it produces fewer complete remissions than FCR [I, B].” (1 RCT)</li> <li>• “In patients with relevant co-morbidity, who are usually older, but without TP53 deletion/mutation, the combination of chlorambucil plus an anti-CD20 antibody (rituximab, ofatumumab or obinutuzumab) prolongs progression-free survival (PFS) when compared with monotherapy and is therefore the standard approach [I, A]” (2 RCTs)</li> </ul>
<p><b>Mauro et al. 2012 [11]</b> SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the</p>	<p>gemeinsame LL der Italian Society of Hematology (SIE), Società Italiana di Ematologia Sperimentale (SIES), Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO)</p> <p>Update von 2006</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p>

<p>management of chronic lymphocytic leukemia</p>	<p>Ermittlung des Aktualisierungsbedarfs, Anwendung der GRADE-Methodik für Reformulierung der first-line- und second-line Therapie, Durchführung einer syst. Literaturrecherche, Vorbereitung von Evidenz- und Summary of Findings-Tabellen, Formulierung von Empfehlungen, Konsensfindung mittels Delphi-Prozess in Expertenpanel nach Vorbereitung durch kleinere Arbeitsgruppe</p> <p>Suchzeitraum: 2005-Dez. 2009, Update März 2011</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: <i>“Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories: do it, probably do it, probably don’t do it, don’t do it, according to GRADE”</i></p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <p>SIE erhielt für die Entwicklung der LL finanziellen Zuschuss von Genzyme, Glaxo, Mundipharma und Roche; SoF- und Evidenztabellen nicht veröffentlicht</p>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>“Younger CLL patients and selected older patients with a good performance status, no clinically significant co-morbidities and with no deletion 17p-and/or p53 mutations, should receive FCR regimen.” (2 RCTs, 1 SR)</i></li> <li>• <i>“Patients not eligible for FCR regimen should be treated with a less toxic regimen in order to pursue a control of the diseases and a good quality of life, while preserving overall survival. Chlorambucil, bendamustine, fludarabine, cladribine, as single agents, fludarabine or cladribine associated with cyclophosphamide have been tested in RCTs and there is evidence of the efficacy and safety of use.”</i></li> </ul>
<p><b>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [12]</b></p> <p>Non-Hodgkin’s Lymphomas</p> <p>Version 2.2015</p>	<p>Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (USA)</p> <p>Update von Januar 2015</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - eigenes Graduierungssystem - industriefinanziert - Angaben zu CoI in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden</p> <p>Suchzeitraum: März 2015</p>



	<p>Grades of Recommendation:</p> <p>Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p>
	<p><b>Empfehlungen (S. 23)</b></p> <p><i>“SUGGESTED TREATMENT REGIMENS (in order of preference)</i></p> <p><i>CLL without del (11q) or del (17p)</i></p> <p><i>First-line therapy</i></p> <p><i>Frail patient, significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Obinutuzumab + chlorambucil (category 1)</i></li> <li>• <i>Ofatumumab + chlorambucil</i></li> <li>• <i>Rituximab + chlorambucil</i></li> <li>• <i>Obinutuzumab (category 2B)</i></li> <li>• <i>Rituximab (category 2B)</i></li> <li>• <i>Chlorambucil (category 2B)</i></li> <li>• <i>Pulse corticosteroids (category 3)</i></li> </ul> <p><i>Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Obinutuzumab + chlorambucil (category 1)</i></li> <li>• <i>Ofatumumab + chlorambucil</i></li> <li>• <i>Rituximab + chlorambucil</i></li> <li>• <i>Bendamustine (70 mg/m<sup>2</sup> in cycle 1 with escalation to 90 mg/m<sup>2</sup> if tolerated) ± rituximab</i></li> <li>• <i>Obinutuzumab (category 2B)</i></li> <li>• <i>Fludarabine ± rituximab (category 2B)<sup>2</sup></i></li> <li>• <i>Chlorambucil (category 2B)</i></li> <li>• <i>Rituximab (category 3)</i></li> <li>• <i>Cladribine (category 3)</i></li> </ul> <p><i>Age &lt;70 y without significant comorbidities</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chemoimmunotherapy</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) (category 1)<sup>3</sup></i></li> </ul> </li> </ul>

<sup>2</sup> “In patients ≥70 y, fludarabine does not have a benefit for first-line therapy over other therapies including chlorambucil”

<sup>3</sup> “Data from the CLL10 study confirms the superiority of FCR over BR in younger patients. For patients >65 y, the outcome was similar for both regimens with less toxicity for BR. BR may be a reasonable

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ FR (fludarabine, rituximab)</li> <li>○ PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)</li> <li>○ Bendamustine ± rituximab”</li> </ul>
<p><b>Oscier et al. 2012 [17]</b></p> <p>Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia</p>	<p>Leitlinie des British Committee for Standards in Hematology</p> <p><b>Methodik</b></p> <p>“All BCSH guidelines are initiated by one of the four Task Forces who invite a writing group of experts in their clinical fields to draft the guideline. Guidelines prior to 2010 used the classification of evidence and grading of recommendations as devised by the US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Guidelines published from 2010 have used the "GRADE" nomenclature.“ // Arbeitsschritte: Einrichtung einer Writing Group, Declarations of Interest, Einreichung eines LL-Vorschlags (dafür gibt es ein Template), Schreiben des LL-Entwurfs auf der Basis einer syst. LL-Recherche und Auswertung gemäß GRADE.</p> <p>Suchzeitraum: Aug. 2011</p> <p>Strength of Recommendation</p> <p>“Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are very certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens.</p> <p>Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.</p> <p>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.</p> <p>Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.”</p> <p>Quality of Evidence</p>

alternative for older patients otherwise eligible for chemoimmunotherapy and is associated with fewer myelosuppressive toxicities.”

	<p><i>“The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).</i></p> <p><i>(A) High: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</i></p> <p><i>(B) Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</i></p> <p><i>(C) Low: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.</i></p> <p><i>(D) Very Low: Any estimate of effect is very uncertain.”</i></p> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><i>“Initial treatment of fit patients with no TP53 abnormality” [11 Studien, davon 4 RCTs Phase III]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>“FCR is recommended as initial therapy for previously untreated fit patients outside clinical trials (Grade A1).”</i></li> </ul> <p><i>“Initial treatment of unfit patients with no TP53 abnormality” [9 Studien, davon 5 RCTs Phase III]</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>“Options for patients unfit for FCR include chlorambucil or bendamustine. [B1]</i></li> <li>○ <i>Entry of patients into trials of chlorambucil or bendamustine in combination with anti CD20 antibodies is strongly encouraged. [B1]</i></li> <li>○ <i>Further studies are required to determine the efficacy of dose-reduced FC or FCR.” [B1]</i></li> </ul>
<p><b>Prica et al. 2015 [21]</b></p> <p><b>Version 3</b></p> <p>Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Clinical Practice Guideline, Version 3</p>	<p>Leitlinie vom Program in <i>Evidence-based Care (PEBC)</i> und <i>Cancer Care Ontario (CCO)</i></p> <p>Update der Version von 2006</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>systematische Evidenzaufbereitung (inklusive Leitlinien) - Evidenzklassifizierung und Empfehlungsgraduierung mit verschiedenen Systemen - formale Konsensusprozesse nicht regelhaft</p> <p>Suchzeitraum: Okt. 2013</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: k.A.</p> <hr/> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><i>“Recommendation 3</i></p>

	<p><i>Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i></p> <p><i>Previously Untreated Patients [4 RCTs]</i></p> <p>a. <i>Patients with previously untreated CLL/SLL, who are appropriate candidates for fludarabine-based chemotherapy, should receive this treatment in combination with rituximab.</i></p> <p>b. <i>In patients with previously untreated CLL/SLL who are appropriate candidates for chlorambucil chemotherapy, the addition of rituximab can be considered.”</i></p> <p><i>“Qualifying Statements for Recommendation 3</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>• Rituximab should be administered at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> given at the beginning of the first cycle, followed by a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> given at the beginning of each subsequent treatment cycle of chemotherapy as this was the treatment dose and schedule used in the included studies.”</i></li></ul>
--	---

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE 2011 [13]</b></p> <p>Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>Technology appraisal guidance</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p><i>“Bendamustine is recommended as an option for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (Binet stage B or C) in patients for whom fludarabine combination chemotherapy is not appropriate.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: April 2010 (lt. <i>manufacturer submission</i>)          Datengrundlage: Einreichung durch pU, 1 RCT (Knauf 2009, n=319, Bendamustin vs. Chlorambucil), Details siehe <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta216">http://www.nice.org.uk/guidance/ta216</a></p>
<p><b>NICE 2015 [14]</b></p> <p>Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>Technology appraisal guidance</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p><i>“1.1 Obinutuzumab, in combination with chlorambucil, is recommended as an option for adults with untreated chronic lymphocytic leukaemia who have comorbidities that make full-dose fludarabine-based therapy unsuitable for them, only if:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>bendamustine-based therapy is not suitable and</i></li> <li>• <i>the company provides obinutuzumab with the discount agreed in the patient access scheme.</i></li> </ul> <p><i>1.2 People whose treatment with obinutuzumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: April 2014 (lt. <i>manufacturer submission</i>)          Datengrundlage: Einreichung durch pU, 1 RCT (Goede 2014, n=1.598, Obinutuzumab + Chlorambucil, Rituximab + Chlorambucil oder Chlorambucil alleine), Details siehe <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta343">http://www.nice.org.uk/guidance/ta343</a></p>
<p><b>NICE 2015 [15]</b></p> <p>Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia</p> <p>Technology appraisal guidance</p>	<p><b>Guidance</b></p> <p><i>“1.1 Ofatumumab in combination with chlorambucil is recommended as an option for untreated chronic lymphocytic leukaemia only if:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>the person is ineligible for fludarabine-based therapy and</i></li> <li>• <i>bendamustine is not suitable and</i></li> <li>• <i>the company provides ofatumumab with the discount agreed in the patient access scheme.</i></li> </ul> <p><i>1.2 People whose treatment with ofatumumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue ofatumumab until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Dez. 2013 (lt. <i>manufacturer submission</i>)          Datengrundlage: Einreichung durch pU, 1 RCT (Hillmen 2013, n=447, Ofatumumab + Chlorambucil oder Chlorambucil alleine), Details siehe <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ta344">http://www.nice.org.uk/guidance/ta344</a></p>
<p><b>pan-Canadian Oncology</b></p>	<p><b>Objectives</b></p> <p><i>“To evaluate the effect of bendamustine, either as a single agent or in combination with other chemotherapeutic agents on patient</i></p>

<p><b>Drug Review, 2013 [18]</b></p> <p>Bendamustine (Treanda) for First Line CLL</p> <p>Final Clinical Guidance Report</p>	<p><i>outcomes compared to appropriate comparators in the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL)."</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Sept. 2012 Qualitätsbewertung mittels SIGN-50-Checklisten Daten von einem RCT (Knauf 2009, N=319) in 9 Publikationen ausgewertet</p> <p><b>Conclusions</b>  <i>"The Clinical Guidance Panel concluded that there is an overall clinical benefit to bendamustine in the treatment of previously-untreated patients with CLL who are not suitable candidates for more intensive regimens. This conclusion is based on the results of one high-quality randomized, active control study comparing bendamustine with chlorambucil (Study 02CLLIII) that demonstrated a clear clinically- and statistically-significant improvement in progression-free survival. In reaching this conclusion, the Clinical Guidance Panel considered that:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Study 02CLLIII showed a clear benefit to untreated patients with Binet stage B or C CLL who were under the age of 75 and had ECOG performance status 0 – 2.</i></li> <li>• <i>While patients with CLL may initially be observed, most eventually require treatment for their disease. Treatment options for older or unfit patients are limited.</i></li> <li>• <i>The frequency and severity of adverse events observed with bendamustine are consistent with the adverse events seen with other front-line regimens for CLL. Physicians who treat CLL are comfortable managing patients with grade 3 / 4 cytopenias. Extramedullary toxicity was generally mild."</i></li> </ul>
<p><b>pan-Canadian Oncology Drug Review, 2015 [19]</b></p> <p>Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <p>Final Clinical Guidance Report</p>	<p><b>Objectives</b>  <i>"To evaluate the effectiveness and safety/toxicity of obinutuzumab when used in combination with chlorambucil compared with current standards in the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) where fludarabine is inappropriate and require therapy."</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Dez. 2014 Qualitätsbewertung mittels SIGN-50-Checklisten Daten von einem RCT (Goede 2014, N=781) ausgewertet</p> <p><b>Conclusions</b>  <i>"The pCODR Hematology Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to the use of obinutuzumab plus chlorambucil in the first line treatment of CLL patients unfit for FCR chemotherapy. This is based on one high-quality randomized controlled trial that demonstrated a clinically and statistically significant benefit in overall survival compared to chlorambucil and a clinically and statistically significant benefit in PFS compared to both chlorambucil and rituximab-chlorambucil. Although there is an increased rate of grade 3 or greater adverse events with the use of obinutuzumab, this is primarily due to infusion reactions at the time of the first infusion. This and other toxicities are predictable and manageable."</i></p>
<p><b>pan-Canadian</b></p>	<p><b>Objectives</b></p>

<p><b>Oncology Drug Review, 2015 [20]</b></p> <p>Ofatumumab (Arzerra) for Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <p>Final Clinical Guidance Report</p>	<p><i>“To evaluate the effectiveness and safety/toxicity of ofatumumab (Arzerra) when used in combination with an alkylating agent, in comparison with current standards in the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) requiring therapy, for whom fludarabine treatment is considered inappropriate.”</i></p> <p>Stand der Literatursuche: Nov. 2014  Qualitätsbewertung mittels SIGN-50-Checklisten  Daten von einem RCT (Hillmen 2013, N=477) ausgewertet</p> <p><b>Conclusions</b>  <i>„The Clinical Guidance Panel concluded that there may be net clinical benefit to providing ofatumumab to patients with untreated CLL who are ineligible for treatment with fludarabine. The panel based its conclusion on a single open label, randomized study showing a modest nine month improvement in progression-free survival.</i>  <i>In reaching this conclusion the Panel also considered that:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>The burden of the described treatment, including time to attend for infusions and higher rates of adverse effects, is difficult to justify for in light of the modest benefit reported.</i></li> <li>• <i>The quality of life data seems to suggest reduced quality of life in some domains for individuals treated with ofatumumab.”</i></li> </ul>
--	---

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 14.10.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees
#2	Chronic:ti,ab,kw or b-cell:ti,ab,kw
#3	lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphatic*:ti,ab,kw or lymphoblastic:ti,ab,kw
#4	leukemia*:ti,ab,kw or leukaemia*:ti,ab,kw
#5	#2 and #3 and #4
#6	chronic:ti,ab,kw and b-cell:ti,ab,kw
#7	#4 and #6
#8	lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma:ti,ab,kw
#9	Non-Hodgkin*:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#10	malignant:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#11	b-cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#12	b-cell malignancy:ti,ab,kw
#13	CLL:ti,ab,kw
#14	small-cell:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#15	small:ti,ab,kw and lymphocytic:ti,ab,kw and lymphoma*:ti,ab,kw
#16	SLL:ti,ab,kw
#17	#1 or #5 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16
#18	#17 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

## Leitlinien, SR, HTAs in PubMed am 14.10.2015

#	Suchfrage
#1	"leukemia, lymphocytic, chronic, b cell"[MeSH Terms]
#2	(b-cell[Title/Abstract] OR chronic[Title/Abstract])
#3	((((lymphocytic[Title/Abstract] OR lymphoid*[Title/Abstract] OR lymphatic*[Title/Abstract] OR lymphoblastic[Title/Abstract])
#4	(leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract])
#5	#2 AND #3 AND #4
#6	(chronic[Title/Abstract] AND b-cell[Title/Abstract])
#7	#4 AND #6
#8	lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#9	Non-Hodgkin*[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#10	malignant[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#11	b-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#12	b-cell malignancy[Title/Abstract]
#13	CLL[Title/Abstract]
#14	small-cell[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#15	small[Title/Abstract] AND lymphocytic[Title/Abstract] AND lymphoma*[Title/Abstract]
#16	SLL[Title/Abstract]
#17	#1 OR #5 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18	(((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title])
#19	#17 AND #18
#20	#17 AND #18 Filters: Publication date from 2010/10/01 to 2015/10/14
#21	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR



#	Suchfrage
	Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
#22	"meta analysis"[Publication Type]
#23	"technical report"[Publication Type]
#24	systematic[sb]
#25	#21 OR #22 OR #23 OR #24
#26	#17 AND #25
#27	#17 AND #25 Filters: Publication date from 2010/10/01 to 2015/10/14
#28	#27 NOT #19
#29	#28 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

## Literatur:

1. **Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, Skoetz N.** Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (11): CD008079.
2. **Cheng MM, Goulart B, Veenstra DL, Blough DK, Devine EB.** A network meta-analysis of therapies for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev 2012; 38 (8): 1004-11.
3. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand November 2014. Berlin (GER): DGHO 2014; <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/ctl>, Zugriff am 14.10.2015.
4. **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, Buske C.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v78-v84.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL Vom 17. Februar 2011; [1043 A]. BAnz 2011; (70): 1659. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1304/2011-02-17\\_AM-RL-VI\\_Fludarabin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1304/2011-02-17_AM-RL-VI_Fludarabin_BAnz.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab vom 5. Februar 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_2014-08-15-D-120\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf), Zugriff am 12.10.2015.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV; Obinutuzumab vom 5. Februar 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3184/2015-02-05\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_2014-08-15-D-120\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3184/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_ZD.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
8. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev 2015; 41 (2): 77-93.
9. **Lepretre S, Dartigeas C, Feugier P, Marty M, Salles G.** Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies. Leuk Lymphoma 2015; 1-14.
10. **Main C, Pitt M, Moxham T, Stein K.** The clinical effectiveness and cost-effectiveness of rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: an evidence review of the submission from Roche. Health Technol Assess 2010; 14 (Suppl. 2): 27-32.
11. **Mauro FR, Bandini G, Barosi G, Billio A, Brugiattelli M, Cuneo A, Lauria F, Liso V, Marchetti M, Meloni G, Montillo M, Zinzani P, Tura S.** SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res 2012; 36 (4): 459-66.

12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Hodgkin's Lymphomas; Vers. 2.2015. Fort Washington(USA): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf), Zugriff am 14.10.2015.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (TA216). London (UK): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta216/resources/guidance-bendamustine-for-the-firstline-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 14.10.2015.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA343). London (UK): NICE 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/resources/guidance-obinutuzumab-in-combination-with-chlorambucil-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 14.10.2015.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia (TA344). London (UK): NICE 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344/resources/guidance-ofatumumab-in-combination-with-chlorambucil-or-bendamustine-for-untreated-chronic-lymphocytic-leukaemia-pdf>, Zugriff am 14.10.2015.
16. **Nunes AA, da Silva AS, Souza KM, Koury CN, de Mello LM.** Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94 (3): 261-9.
17. **Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, Illidge T, Matutes E, Milligan DW, Pettitt A, Schuh A, Wimperis J.** Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159 (5): 541-64.
18. **pan-Canadian Oncology Drug Review.** Bendamustine (Treanda) for First Line CLL. Final Clinical Guidance Report. Toronto (CAN): pan-Canadian Oncology Drug Review 2013; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-treandacll1st-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
19. **pan-Canadian Oncology Drug Review.** Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia. Final Clinical Guidance Report). Toronto (CAN): pan-Canadian Oncology Drug Review 2015; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-gazyva-cll-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
20. **pan-Canadian Oncology Drug Review.** Ofatumumab (Arzerra) for Chronic Lymphocytic Leukemia. Final Clinical Guidance Report. Toronto (CAN): pan-Canadian Oncology Drug Review 2015; <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-arzerra-cll-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
21. **Prca A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline. Vers. 3., Stand 31. März 2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2015; <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746>, Zugriff am 14.10.2015.
22. **Terasawa T, Trikalinos NA, Djulbegovic B, Trikalinos TA.** Comparative efficacy of first-line therapies for advanced-stage chronic lymphocytic leukemia: a multiple-treatment meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013; 39 (4): 340-9.

23. **Vidal L, Gafer GA, Gurion R, Raanani P, Dreyling M, Shpilberg O.** Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoid malignancies including chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; (9): CD009045.