

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2016-10-01-D-256 Idelalisib (nAWG)

Anwendungsgebiet 2

Stand: September 2016

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

Idelalisib

[Erstlinientherapie der CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation für Patienten ohne weitere Therapieoptionen]

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.

Laut Anwendungsgebiet nicht angezeigt

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 (Orphan Drug)

Beschluss vom 21. Juli 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib

Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib

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: Idelalisib L01XX47 Zydelig®	<u>Anwendungsgebiet:</u> Idelalisib wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind. (FI Zydelig®, Oktober 2016)
	<i>Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine zugelassenen Arzneimittel vor.</i>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Systematische Recherche	4
Indikation	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	5
Abkürzungen	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	8
Cochrane Reviews	13
Systematische Reviews	13
Leitlinien	13
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	16
Anhang	18
Literatur	22

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „chronische lymphatische Leukämie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.06.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, DGHO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 535 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation

Erstlinientherapie bei CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation für Patienten die für keine andere Therapie infrage kommen.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen

AC	Advisory Council
AE	Adverse Events
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BUB	Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BR	Bendamustine / Rituximab
CCO	Cancer Care Ontario
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
CI	Confidence Intervall
CLB oder Clb	Chlorambucil
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
CRR	Complete Response Rate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EFS	Event-free Survival
EMBASE	Excerpta Medica Database
EP	Expert Panel
ERG	Evidence Review Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURETINA	European Society of Retina Specialists
FAS	Full Analysis Set
FC oder FluC	Fludarabine + Cyclophosphamide
FluCM	Fludarabine + Cyclophosphamide + Mitochantrone
FluCM-R	Fludarabine + Cyclophosphamide + Mitochantrone + Rituximab
FCR oder FluC-R	Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follicular Lymphoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GITMO	Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences
LOCF	Last Observation Carried Forward
LoE	Level of Evidence
LS	Lesion Size
MCL	Mantel Cell Lymphoma
MD	Mean Difference
mRCT	metaRegister of Controlled Trials
MRD	Minimal Residual Disease

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NEI VFQ-25	National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PEBC	Program in Evidence-Based Care
PFS	Progression-free Survival
PPS	Per Protocol Analysis Set
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Response Duration
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Events
SCT	Stem Cell Transplantation
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SIE	Italian Society of Hematology
SIES	Società Italiana di Ematologia Sperimentale
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEAE	Treatment-emergent Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	Treatment-related Mortality
TTF	Time to Treatment Failure
WDAE	Withdrawal Due to Adverse Event
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2015 [4]. 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</p> <p>Stand: 21. Juli 2016</p> <p>basierend auf: IQWiG, 2016 [7].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassungen vom 21.10.2014 und 03.07.2015): 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.¹</p> <p>IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).²</p> <p>IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.³</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: Anwendungsgebiet I: Chronische lymphatische Leukämie 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.</p> <p>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.</p> <p>2) Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Anwendungsgebiet II: Mantelzell-Lymphom Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des jeweiligen</p>
--	--

	<p>Zulassungsstatus.</p> <p>Außerhalb der Zulassung: Unter Beachtung von Anlage VI, Teil A, Nr. VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use): Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: - <u>Für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt:</u> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>- <u>Für Patienten, für die Temsirolimus nicht Therapieoption darstellt:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Anwendungsgebiet III: Morbus Waldenström <u>Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, grundsätzlich unter Beachtung des Zulassungsstatus, sowie unter Beachtung von Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie (Off-Label Use).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>¹ Entspricht Anwendungsgebiet I des Beschlusses. ² Entspricht Anwendungsgebiet II des Beschlusses. ³ Entspricht Anwendungsgebiet III des Beschlusses.</p>
<p>G-BA, 2015 [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 – Obinutuzumab</p> <p>Stand: 5. Februar 2015</p> <p>basierend auf:</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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</p>

<p>IQWiG, 2014 [9].</p>	<p>Therapiestandard dar. Dieser Therapiestandard wurde auch durch schriftlich und mündlich abgegebene Stellungnahmen von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis bestätigt.</p>
<p>G-BA, 2015 [1]. 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</p> <p>Stand: 16. April 2015</p> <p>basierend auf: G-BA, 2015 [5,6].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: <u>Anwendungsgebiet 1:</u> Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).</p> <p><u>Anwendungsgebiet 2:</u> 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.</p> <p>Ausmaß des Zusatznutzens: <u>Anwendungsgebiet 1:</u> Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) - Nicht quantifizierbar.</p> <p><u>Anwendungsgebiet 2:</u> a) Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben - Nicht quantifizierbar.</p> <p>b) Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind - Nicht quantifizierbar.</p>
<p>G-BA, 2015 [2]. 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 – Idelalisib</p> <p>Stand: 19. März 2015</p> <p>Basierend auf: IQWiG, 2014 [8].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Idelalisib (Zydelig®) wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: - die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder - als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.</p> <p>Idelalisib (Zydelig®) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.</p> <p>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <u>Anwendungsgebiet 1:</u> Zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer</p>

	<p>Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.</p> <p><u>Teilpopulation 1a:</u> Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Eine Chemotherapie in Kombination mit Rituximab nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Chemotherapie in Kombination mit Rituximab:</u> Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p> <p><u>Teilpopulation 1b:</u> Patienten mit rezidivierender CLL, für die eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Best-Supportive-Care</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p><u>Teilpopulation 1c:</u> Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab angezeigt ist. Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Eine patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen, optimierten Therapie:</u> Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p> <p><u>Teilpopulation 1d:</u> Patienten mit refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie oder Therapie mit Ofatumumab nicht angezeigt ist. Zweckmäßige Vergleichstherapie: - Best-Supportive-Care</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u> Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p> <p><u>Anwendungsgebiet 2:</u></p>
--	--

	<p>Zur Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> <p><u>Anwendungsgebiet 3:</u> Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist. Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u> Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p>
--	--

Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im vorliegenden AWG identifiziert werden.

Systematische Reviews

Es konnten keine Systematischen Reviews im vorliegenden AWG identifiziert werden.

Leitlinien

Es konnten keine LL identifiziert werden, die konkrete Empfehlungen für die vorliegende Patientenpopulation [AWG] geben. Die nachfolgende LL wurde ergänzend dargestellt.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016 [10]. Non-Hodgkin's Lymphomas. Stand: 03.2016	Fragestellung Evidenz- und Konsensus-LL des National Comprehensive Cancer Netzwerk zu Non-Hodgkin's Lymphomas
	Methodik <u>Grundlage der Leitlinie</u> <ul style="list-style-type: none">- Update 2016- Suchzeitraum: 10/2013 – 12/2014, Recherche in PubMed, last updated 03/2015- NCCN Guidelines are based on critical analysis of the evidence by multidisciplinary expert clinicians and reaching consensus on which interventions constitute appropriate care.- NCCN categories for recommendations are based on both the level of clinical evidence available and the degree of consensus within the NCCN Guidelines Panel. Evidence of both efficacy and safety of interventions is considered by the Panel. LoE/GoR <ul style="list-style-type: none">- Extent of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only),- Consistency of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations), and- Quality of data based on trial design and how the results/observations were derived (e.g., RCTs, non-RCTs, meta-analyses or systematic reviews, clinical case reports, case series).

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.

Empfehlungen

Siehe Anhang Abbildung 2 bis Abbildung 8.

Alle Empfehlungen sind NCCN Category 2A, sofern nichts anderes spezifiziert ist.

Relapsed or Refractory Disease

The current standards of care for relapsed or refractory CLL are ibrutinib monotherapy and idelalisib plus rituximab.

Ibrutinib showed remarkable monotherapy activity with favorable toxicity profile in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies.¹²³ The safety and efficacy of ibrutinib in relapsed or refractory CLL/SLL was first evaluated in a phase Ib/II study (n = 85; 51 patients received 420 mg and 34 patients received 840 mg).⁷⁷ The majority of patients were considered to have high-risk features (advanced-stage disease, del(17p) and del(11q) were present in 65%, 33% and 36% of patients respectively). The ORR was the same (71%) in the two dose groups. Among the subgroup of 28 patients with del(17p), the ORR was 68% (CR in 3.5%). PR with lymphocytosis was observed in 20% and 15% of patients in the two dose groups, (420 mg and 840 mg) respectively. The ibrutinib was approved by the FDA for the treatment of patients with CLL who received at least one previous therapy and for first-line therapy in patients with del(17p) CLL.

Idelalisib, the isoform-selective oral inhibitor of PI3K-delta, demonstrated promising clinical activity in phase I-II studies in patients with relapsed/refractory CLL, both as monotherapy and in combination with rituximab.^{78,122} In the multicenter phase III randomized study, 220 patients with relapsed CLL were randomized to receive rituximab with either idelalisib (150 mg) or placebo.⁷⁸ Majority of the patients (78%)

Second-line Therapy

Based on the recent FDA approvals, ibrutinib (category 1)¹²⁴ and idelalisib ± rituximab^{78,122} are included as preferred options for patients with relapsed or refractory disease, regardless of their age and comorbidities.

For patients 70 years or older and younger patients with comorbidities, the NCCN Guidelines included reduced-dose FCR or PCR, bendamustine with or without rituximab, HDMP or chlorambucil with

rituximab, monotherapy with ofatumumab or obinutuzumab, lenalidomide or alemtuzumab with or without rituximab, or dose-dense rituximab as alternative options.

For patients younger than 70 years without significant comorbidities, the NCCN Guidelines included chemoimmunotherapy (FCR, PCR, bendamustine with or without rituximab, fludarabine with alemtuzumab, CHOP with rituximab, OFAR), monotherapy with ofatumumab or obinutuzumab, lenalidomide or alemtuzumab with or without rituximab, or HDMP with rituximab as alternative options. Allogeneic HSCT can be considered for select patients (without significant comorbidities) after re-induction of remission.

See "*Suggested Treatment Regimens: CLL without del(17p) or del(11q)*" in the guidelines for a list of other suggested regimens

CLL with del(17p)

Outcomes remain poor with currently available chemoimmunotherapy regimens. Based on the recent FDA approval, ibrutinib is included as an option for first-line therapy and for relapsed or refractory CLL.¹¹⁷⁻

^{119,124}

alemtuzumab with or without rituximab. The efficacy of ibrutinib in relapsed or refractory CLL with del(17p) patients exceeds the results of alternative regimens in the upfront setting and should be considered as the best choice in the absence of a contraindication to give this treatment.

Patients with no response to first-line therapy, patients who respond to first-line therapy but are not eligible for allogeneic HSCT and for those with no response to allogeneic HSCT should be enrolled in clinical trials or be treated with second-line therapy for relapsed or refractory disease. Ibrutinib and idelalisib ± rituximab are the preferred options for relapsed or refractory disease.

CLL with del(11q)

Patients with no response to first-line therapy and patients with PR to first-line therapy but are not eligible for allogeneic HSCT should be enrolled in clinical trials or can be treated with second-line therapy for relapsed or refractory disease. Ibrutinib and idelalisib ± rituximab are the preferred options for relapsed or refractory disease. See

"*Suggested Treatment Regimens: CLL with del(11q)*" in the guidelines for a list of other suggested regimens based on the patient's age and the presence or absence of significant comorbidities.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 01.06.2016

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Leukemia, lymphoid] explode all trees
#2	(lymphocytic:ti,ab,kw or lymphoid*:ti,ab,kw or lymphatic*:ti,ab,kw or lymphoblastic:ti,ab,kw or lympho*:ti,ab,kw) and (leukemia*:ti,ab,kw or leukaemia*:ti,ab,kw)
#3	#1 OR #2
#4	(chronic:ti,ab,kw)
#5	#3 AND #4
#6	CLL:ti,ab,kw
#7	#5 or #6
#8	#7 Publication Year from 2011 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 01.06.2016

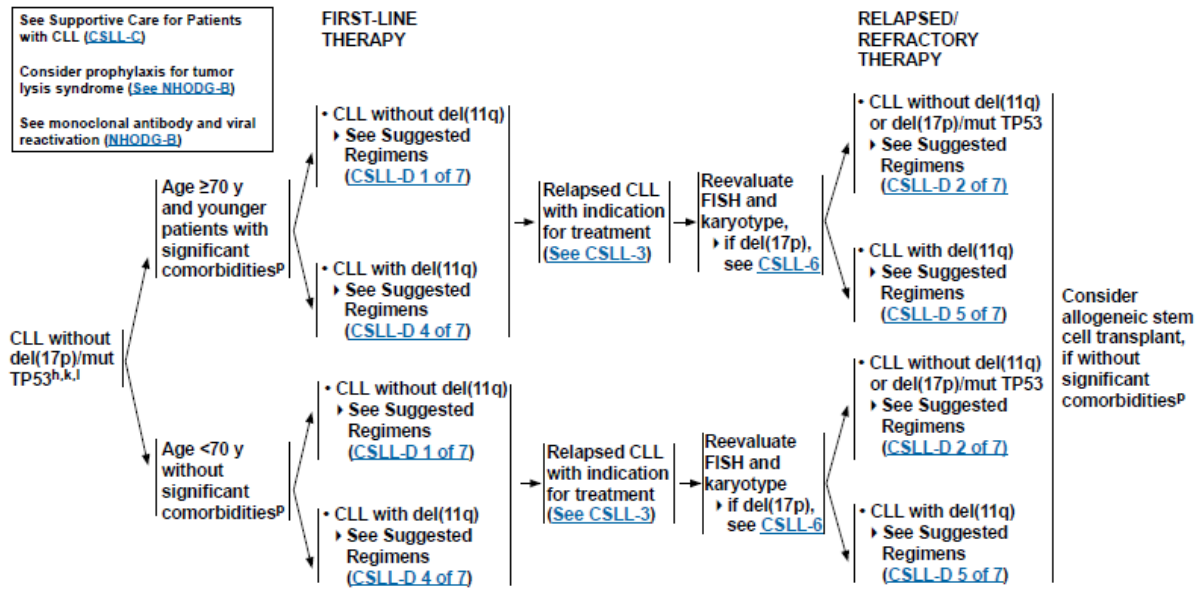
#	Suchfrage
#1	Search "leukemia, lymphoid"[MeSH Terms]
#2	Search chronic[Title/Abstract]
#3	Search (((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid*[Title/Abstract]) OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract])
#4	Search ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)
#6	Search (#1 AND #2)
#7	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#8	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND lymph*[Title/Abstract] AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#9	Search CLL[Title/Abstract]
#10	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
#11	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) Filters: Meta-Analysis
#12	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews
#13	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report
#14	Search ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[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])))
#15	Search (#14 AND #10)
#16	Search (#13 OR #15)
#17	Search (#13 OR #15) Filters: published in the last 5 years

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.06.2016

#	Suchfrage
#1	Search "leukemia, lymphoid"[MeSH Terms]
#2	Search chronic[Title/Abstract]
#3	Search (((lymphocytic[Title/Abstract]) OR lymphoid*[Title/Abstract]) OR lymphatic*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract])
#4	Search ((leukemia*[Title/Abstract]) OR leukaemia*[Title/Abstract])
#5	Search (#2 AND #3 AND #4)
#6	Search (#1 AND #2)
#7	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#8	Search ((chronic[Title/Abstract]) AND lymph*[Title/Abstract] AND (leukemia*[Title/Abstract] OR leukaemia*[Title/Abstract]))
#9	Search CLL[Title/Abstract]
#10	Search (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)
#11	Search (#10 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract]))
#12	Search (#10 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])) Filters: published in the last 5 years
#13	Search (#12 NOT ((comment[Publication Type]) OR letter[Publication Type]))

Anhang

CLL WITHOUT DELETION OF 17p/MUTATION TP53, WITH OR WITHOUT DELETION OF 11q



^hSee Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C).

^kAbsolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above $200-300 \times 10^9/L$ or symptoms related to leukostasis.

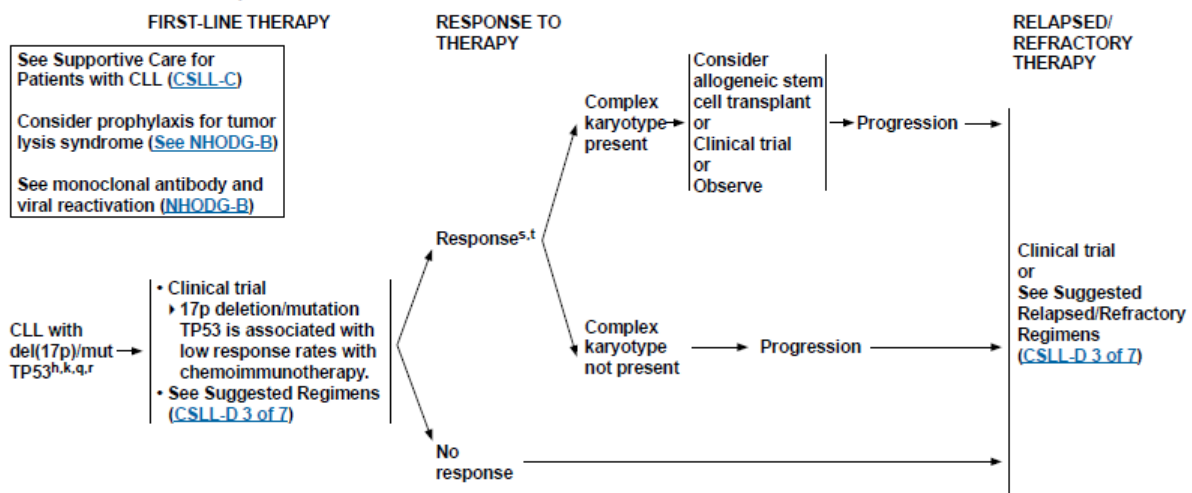
^lGiven incurability with conventional therapy, consider a clinical trial as first line of treatment.

^PSalvi F, Miller MD, Grilli A, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. J Am Geriatr Soc 2008;56:1926-1931.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 1: Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil I (Quelle NCCN 2016 [10])

CLL WITH DELETION OF 17p/MUTATION TP53



^hSee Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C).

^kAbsolute lymphocyte count alone is not an indication for treatment unless above $200-300 \times 10^9/L$ or symptoms related to leukostasis.

^qCPG-stimulated karyotype is useful to identify high-risk patients, particularly for bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor therapy.

^rPatients with low positivity should be retested due to chance of false-positive results.

^sSee Response Criteria: CLL (CSLL-E) or SLL (NHODG-C).

^tFor patients with complex karyotype (≥ 3 abnormalities) in remission after BTK-inhibitor therapy, consider discussion of allogeneic transplant although data available do not support this as highly effective (Jaglowksi et al. Br J Haematol 2012;159:82-87).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Abbildung 2: Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil II (Quelle NCCN 2016 [10])

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^a (in order of preference)		
CLL without del(11q) or del(17p)/TP53 mutation		
Relapsed/Refractory therapy ^b		Second-line Extended Dosing
<ul style="list-style-type: none"> • Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities ▶ Ibrutinib^c (category 1) ▶ Idelalisib + rituximab^{c,h} (category 1) ▶ Idelalisib^c ▶ Chemoimmunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ◊ Bendamustine ± rituximab ◊ Reduced-dose FCR^{e,g} ◊ Reduced-dose PCR ◊ High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab ◊ Rituximab + chlorambucil ▶ Ofatumumab ▶ Obinutuzumab ▶ Lenalidomideⁱ ± rituximab ▶ Alemtuzumab^j ± rituximab ▶ Dose-dense rituximab (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Age <70 y without significant comorbidities ▶ Ibrutinib^c (category 1) ▶ Idelalisib + rituximab^{c,h} (category 1) ▶ Idelalisib^c ▶ Chemoimmunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ◊ FCR^{e,g} ◊ PCR ◊ Bendamustine ± rituximab ◊ Fludarabine^{e,g} + alemtuzumab ◊ RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) ◊ OFAR^e (oxaliplatin, fludarabine,^g cytarabine, rituximab) ▶ Ofatumumab ▶ Obinutuzumab ▶ Lenalidomideⁱ ± rituximab ▶ Alemtuzumab^j ± rituximab ▶ HDMP + rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab maintenance (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy) (category 2B)
<p>See Suggested Regimens for CLL with del(17p) (3 of 7)</p> <p>See Suggested Regimens for CLL with del(11q) (4 of 7)</p> <p>^aSee references for regimens CSLL-D 6 of 7 and CSLL-D 7 of 7.</p> <p>^bSee Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C).</p> <p>^cSee Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (Ibrutinib and Idelalisib) (NHODG-E).</p> <p>^eAutoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully. Avoid fludarabine in patients with active AIHA or history of fludarabine-associated AIHA.</p> <p>^gSee Discussion for further information on oral fludarabine.</p>		<p>^hIndicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance <60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents.)</p> <p>ⁱLenalidomide 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.</p> <p>^jWhile alemtuzumab is no longer commercially available for CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.</p>
<p>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p>		

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)

See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

CSLL-D

Abbildung 3: Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Relapsed / Refractory Therapy, CLL without del(11q) or del(17p) / TP53 Mutation (Quelle NCCN 2016 [10])

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^a (in order of preference)		
CLL with del(17p)/TP53 mutation		
First-line therapy ^b	Relapsed/Refractory therapy ^b	Second-line Extended Dosing
<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • HDMP + rituximab • FCR^{e,g} • FR^{e,g} • Obinutuzumab + chlorambucil • Alemtuzumab^j ± rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib^c • Venetoclax^k • Idelalisib + rituximab^{c,h} (category 1) • Idelalisib^c • HDMP + rituximab • Lenalidomideⁱ ± rituximab • Alemtuzumab^j ± rituximab • Ofatumumab^l • OFAR^{e,g} 	<ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab maintenance (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy) (category 2B)
<p>See Suggested Regimens for CLL without del(11q) or del(17p) (1 of 7)</p> <p>See Suggested Regimens for CLL with del(11q) (4 of 7)</p> <p>^aSee references for regimens CSLL-D 6 of 7 and CSLL-D 7 of 7.</p> <p>^bSee Supportive Care for Patients with CLL (CSLL-C).</p> <p>^cSee Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors (Ibrutinib and Idelalisib) (NHODG-E).</p> <p>^eAutoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully. Avoid fludarabine in patients with active AIHA or history of fludarabine-associated AIHA.</p> <p>^gSee Discussion for further information on oral fludarabine.</p>		<p>^hIndicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other co-morbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance <60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents.)</p> <p>ⁱLenalidomide 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.</p> <p>^jWhile alemtuzumab is no longer commercially available in CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.</p> <p>^kSee Venetoclax: Recommended TLS Prophylaxis and Monitoring Based on Tumor Burden (CSLL-F).</p> <p>^lThis is not effective in patients with lymph nodes >5 cm.</p>
<p>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p>		

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)

See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

CSLL-D

Abbildung 4: Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Relapsed / Refractory Therapy, CLL with del(17p) / TP53 Mutation (Quelle NCCN 2016 [10])

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a
(in order of preference)
CLL with del(11q)

<p style="text-align: center;">Relapsed/Refractory therapy^b</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥70 y and younger patients with significant comorbidities <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ibrutinib^c (category 1) ▶ Idelalisib + rituximab^{e,h} (category 1) ▶ Idelalisib^c ▶ Chemoimmunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ◊ Bendamustine ± rituximab ◊ Reduced-dose FCR^{e,g} ◊ Reduced-dose PCR ◊ HDMP + rituximab ◊ Rituximab + chlorambucil ▶ Ofatumumab ▶ Obinutuzumab ▶ Lenalidomideⁱ ± rituximab ▶ Alemtuzumab^j ± rituximab ▶ Dose-dense rituximab (category 2B) 	<p style="text-align: center;">Second-line Extended Dosing</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab maintenance (for complete or partial response after relapsed or refractory therapy) (category 2B) 	<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)</p> <p>See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p>
---	--	--

[See Suggested Regimens for CLL without del\(11q\) or del\(17p\) \(1 of 7\)](#)
[See Suggested Regimens for CLL with del\(17p\) \(3 of 7\)](#)

^aSee references for regimens [CSLL-D 6 of 7](#) and [CSLL-D 7 of 7](#).
^bSee [Supportive Care for Patients with CLL \(CSLL-C\)](#).
^cSee [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(Ibrutinib and Idelalisib\) \(NHODG-E\)](#).
^eAutoimmune hemolytic anemia (AIHA) should not preclude the use of combination therapy containing fludarabine and patients should be observed carefully. Avoid fludarabine in patients with active AIHA or history of fludarabine-associated AIHA.
^gSee Discussion for further information on oral fludarabine.

^hIndicated for patients for whom rituximab monotherapy would be considered appropriate due to the presence of other comorbidities (reduced renal function as measured by creatinine clearance <60 mL/min, or NCI CTCAE Grade ≥3 neutropenia or Grade ≥3 thrombocytopenia resulting from myelotoxic effects of prior therapy with cytotoxic agents.)
ⁱLenalidomide 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.
^jWhile alemtuzumab is no longer commercially available in CLL, it may be obtained for clinical use. Less effective for bulky (>5 cm) lymphadenopathy; monitor for CMV reactivation.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CSLL-D

Abbildung 5: Zusammenfassung Empfehlung NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Relapsed / Refractory Therapy, CLL with del(11q) (Quelle NCCN 2016 [10])

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
REFERENCES

<p>Alemtuzumab Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood 2004;103:3278-3281. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: Results of a large international study. Blood 2002;99:3554-3561. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2007;25:5616-5623. Alemtuzumab + rituximab Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Experience with alemtuzumab plus rituximab in patients with relapsed and refractory lymphoid malignancies. Blood 2003;101:3413-3415.</p> <p>Bendamustine + rituximab Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2011;29:3559-3566. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: A multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol 2012;30:3209-3216. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27:4378-4384. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: updated results of a randomized phase III trial. Br J Haematol 2012;159:67-77. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)[abstract]. Blood 2014;124:Abstract 19.</p> <p>Chlorambucil + rituximab Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab Plus Chlorambucil As First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open-Label Phase II Study. J Clin Oncol 2014;32:1236-1241. Foa R, Giudice ID, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. Am J Hematol 2014;89:480-486. CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood 2001;98:2319-2325.</p>	<p>FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-1174. Robak T, Dmoszynska A, Sola-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28:1756-1765. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study)[abstract]. Blood 2014;124:Abstract 19.</p> <p>Fludarabine + alemtuzumab Eller T, Borchmann P, Schulz H, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: Results of a Phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:7024-7031. Eller T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011;12:1204-1213.</p> <p>Fludarabine + rituximab Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003;101:6-14.</p> <p>HDMP (high-dose methylprednisolone) + rituximab Bowen DA, Call TG, Jenkins GD, et al. Methylprednisolone-rituximab is an effective salvage therapy for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia including those with unfavorable cytogenetic features. Leukemia and Lymphoma 2007;48:2412-2417. Castro JE, James DF, Sandoval-Sus JD, et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2009;23:1779-1789. Thornton PD, Matutes E, Bosanquet AG, et al. High dose methylprednisolone can induce remissions in CLL patients with p53 abnormalities. Ann Hematol 2003;82:759-765.</p>
---	--

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued on next page](#)
CSLL-D
6 OF 7

Abbildung 6: Referenzen NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil I [10]

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

Ibrutinib

Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:2425-2437.
Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
Byrd JC, Brown JR, O'Brien S; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, et al. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(15_suppl):Abstract 7014

Idelalisib

Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008-1018.

Lenalidomide

Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.
Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.
Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591.

Obinutuzumab

Flynn JM, Byrd JC, Kipps TJ, et al. Obinutuzumab (GA101) 1,000 mg versus 2,000 mg in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase II GAGE (GAO4768g) trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(15_suppl):Abstract 7083.
Carton G, de Guibert S, Dilluydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.

Obinutuzumab + chlorambucil

Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.
Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: Obinutuzumab versus rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract 1733.

Ofatumumab

Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.
Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-1100.

Ofatumumab + chlorambucil

Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of the phase III study Complement 1 (OMB110911) [abstract]. *Blood* 2013;122:Abstract 528.

Ofatumumab maintenance

van Oers MH, Kuliczowski K, Smolej L, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1370-1379

OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab)

Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, et al. Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab combination therapy in patients with Richter's Syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:196-203.
Tsimberidou AM, Wierda WG, Wen S, et al. Phase I-II clinical trial of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and rituximab therapy in aggressive relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia or Richter syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:568-574.

PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)

Lamanna N, Kalaycio M, Maslak P, et al. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab is an active, well-tolerated regimen for patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1575-1581.

Kay NE, Geyer SM, Call TG, et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109:405-411.

Venetoclax

Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schtelig J, et al. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) monotherapy induces deep remissions, including complete remission and undetectable MRD, in ultra-high risk relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results of the pivotal international phase 2 study [abstract]. *Blood* 2015;126:Abstract LBA-6.
Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-322.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2016, 05/03/16 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. 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
7 OF 7

Abbildung 7: Referenzen NCCN Guidelines Version 3.2016 CLL/SLL – Teil II [10]

Literatur

- 1. **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 vom 16. April 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2229/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_BAnz.pdf.
- 2. **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 – Idelalisib, vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.
- 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 – Obinutuzumab, vom 5. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2167/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_BAnz.pdf.
- 4. **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 vom 21. Juli 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 15.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212.pdf.
- 5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Ibrutinib (Anwendungsgebiet CLL), vom 2. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 02.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf.
- 6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo; Wirkstoff: Ibrutinib (Anwendungsgebiet MCL), vom 2. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 02.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-697/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_MCL.pdf.
- 7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-04 [online]. 28.04.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 15.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 386). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-04_Ibrutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- 8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Idelalisib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-35 [online]. 22.12.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 15.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 267). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-35_Idelalisib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

- **9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Obinutuzumab - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G14-08 [online]. 24.10.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 15.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 366). URL: https://www.iqwig.de/download/G14-08_Obinutuzumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.

- **10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Hodgkin's Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online]. 03.2016. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 01.06.2016]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.