

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2018-B-211 Ibrutinib in Kombination mit  
Obinutuzumab**

Stand: November 2018

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

### Ibrutinib

#### In Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der nicht-vorbehandelten CLL

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

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss vom 5. Februar 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab  Beschlüsse vom 15. September 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib  Beschlüsse vom 16. April 2015, 21. Juli 2016, 15. Dezember 2016 und 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib  Beschluss vom 15. Juni 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche.

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

<b>II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</b>	
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4), oder</li> <li>• als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]</li> </ul>
<b>BCL-2-Inhibitoren</b>	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Venclyxto wird als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation angewendet, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
<b>Anti-CD-20-Antikörper</b>	
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1)
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. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. [...]
Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nichtvorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1 [...]
<b>Glucocorticoide</b>	
Prednisolon H02AB06 Dermosolon®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie (DS e) [...]
Prednison H02AB07 Cutason®	Hämatologie/Onkologie: Chronisch lymphatische Leukämie [...]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere Arzneimittel mit Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome

Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome [...]
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Inhaltsverzeichnis**

<u>Abkürzungsverzeichnis</u> .....	7
<u>1 Indikation</u> .....	9
<u>2 Systematische Recherche</u> .....	9
<u>3 Ergebnisse</u> .....	10
<u>3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte</u> .....	10
<u>3.2 Cochrane Reviews</u> .....	12
<u>3.3 Systematische Reviews</u> .....	13
<u>3.4 Leitlinien</u> .....	20
<u>4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie</u> .....	35
<u>Referenzen</u> .....	37

## **Abkürzungsverzeichnis**

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BR	bendamustine + rituximab
Chl	Chlorambucil
CHOP	Cyclophosphamid/Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin)/Vincristin/Predniso(lo)n
CLB-Ob	chlorambucil + obinutuzumab
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CR	Complete Response
CVP	cyclophosphamide/vincristine/prednisolone
DAEs	due to adverse events
FC	Fludarabine + cyclophosphamide
FCR	fludarabine + cyclophosphamide + rituximab
FR	fludarabine + rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GURU	Guideline Resource Unit
HR	Hazard Ratio
HSCT	haematopoietic stem-cell transplantation
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	independent review committee
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MRD	minimal residual disease
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival

PFS	progression-free survival
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
RR	Response Rate
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	Small lymphocytic lymphoma
SLR	systematic literature review
TDs	total discontinuations
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **Indikation**

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

## **Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronischer lymphatischer Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 364 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 13 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## **Ergebnisse**

### **G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

---

#### **G-BA, 2015 [6].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten)

#### **Anwendungsgebiet**

(...) 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.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Best-Supportive-Care

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2015 [5].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Vergleichstherapie**

Keine

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

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

## **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

nicht quantifizierbar

---

### **G-BA, 2016 [8].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

(...) Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:  
als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

#### **Vergleichstherapie**

(...) Best-Supportive-Care

## **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

(...) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2017 [7].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

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

#### **Vergleichstherapie**

Keine

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

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Erwachsene Patienten mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

Erwachsene Patienten mit CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation, bei denen sowohl unter einer Chemo-Immuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat: Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen.

### **Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

## Systematische Reviews

---

**Xu et al., 2018 [13].**

Siehe auch: Andrasik et al. 2017 [2].

Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis

### Fragestellung

The objectives of the presented systematic literature review (SLR) and network meta-analyses (NMAs) were therefore to determine the relative efficacy and safety of interventions for the front-line treatment of patients with CLL, and for the subgroup considered ineligible to receive full-dose fludarabine-based treatment.

### Methodik

#### Population:

patients with CLL

#### Intervention/Komparator:

front-line therapy for CLL (siehe Ergebnisteil)

*Note:* Studies were categorized into one of the two groups: those conducted in patients eligible for full-dose fludarabine treatment and those conducted in patients ineligible for full-dose fludarabine treatment (typically elderly or unfit patients, per comorbidity status). → base-case analyses

#### Endpunkt:

OS, independent review committee (IRC)-assessed progression-free survival (PFS), investigator (INV)-assessed PFS and safety outcomes

#### Recherche/Suchzeitraum:

Literature searches were conducted on 19 October 2015 in MEDLINE (via PubMed), Medline In-Process (via PubMed), Embase, Embase In-Process, the Cochrane Collection Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) and the Database of Abstracts of Reviews of Effects, with no temporal or language limits. An update of this search was conducted in April 2017 to check whether any additional relevant studies or updated data had been published since the original search.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Quality assessment of RCTs was evaluated using a tool based on the NICE quality assessment summary tables.

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

58 primary studies that investigated the front-line treatments of interest. Five RCTs had investigated front-line treatment in CLL patients ineligible for full-dose fludarabine and ten RCTs had investigated fludarabine or fludarabine-based regimens as front-line treatment in treatment-naïve patients with CLL, and which had reported outcomes of interest. Collectively, the 15 RCTs included over 5300 patients and provided adequate evidence to support an NMA to estimate the comparative efficacy and safety of treatments of interest in

the front-line setting. Of note, the updated search conducted in April 2017 identified that no additional relevant RCT data that could affect the NMA had been published since the original SLR in October 2015.

Qualität der Studien:

Not reported

Studienergebnisse:

Survival outcomes overall front-line population (13 studies contributed to the NMA of PFS and OS outcomes):

- 1.1 ibrutinib was superior to the other treatments in improving IRC-assessed PFS, with HRs (and the associated probability of being more effective) ranging from 0.16 ( $P[HR<1] = 100.0\%$ ; vs chlorambucil) to 0.82 ( $P[HR<1] = 69.3\%$ ; vs Obi-Chl).
- 1.2 Results based on INV-assessed PFS showed a similar trend, with HRs between 0.09 ( $P [HR<1] = 100.0\%$ ; vs chlorambucil) and 0.44 ( $P[HR<1] = 95.5\%$ ; vs bendamustine) (Figure 3B). Similarly, ibrutinib showed the greatest OS benefit, with HRs ranging from 0.14 ( $P [HR<1] = 99.8\%$ ; vs fludarabine + cyclophosphamide) to 0.41 ( $P [HR<1] = 89.2\%$ ; vs Obi-Chl). Overall, ibrutinib had the highest probability of being the best treatment in the network for improving both IRC-assessed PFS (59.9%) and OS (87.7%).

Survival outcomes: fludarabine-ineligible population (5 studies):

- 1.3 IRC-assessed PFS HRs (and probabilities of being better) ranged from 0.16 ( $P[HR<1] = 100.0\%$ ; vs chlorambucil) to 0.85 ( $P[HR<1] = 69.2\%$ ; vs Obi-Chl)
- 1.4 INV-assessed PFS HRs ranged from 0.09 ( $P [HR<1] = 100.0\%$ ; vs chlorambucil) to 0.48 ( $P[HR<1] = 97.0\%$ ; vs Obi-Chl) and OS HRs ranged from 0.16 ( $P[HR<1] = 99.9\%$ ; vs chlorambucil) to 0.40 ( $P([HR<1] = 91.1\%$ ; vs Obi-Chl).
- 1.5 In the fludarabine-ineligible network, ibrutinib had the highest probability of being the best treatment in the network for improving both PFS (62.7%) and OS (89.9%).

Safety outcomes: overall front-line population (3 studies)

- 1.6 patients receiving ibrutinib experienced fewer TDs than those in other treatment groups, with ORs (and probabilities of being better [i.e., associated with fewer discontinuations]) ranging from 0.10 ( $P[OR<1] = 99.8\%$ ; vs chlorambucil) to 0.35 ( $P[OR<1] = 89.9\%$ ; vs R-Chl).
- 1.7 Five studies reported DAEs and were therefore included in the network for this outcome. Compared with eight other treatments, ORs for ibrutinib (and this drug's probabilities of being the better treatment) ranged from 0.08 ( $P [OR<1] = 99.0\%$ ; vs bendamustine) to 0.66 ( $P[OR<1] = 70.4\%$ ; vs R-Chl).
- 1.8 Ibrutinib was least likely to be associated with negative safety outcomes, having an 87.8% probability of having the lowest risk of TDs and 60.8% probability of having the lowest risk of DAEs.

Safety outcomes: fludarabine-ineligible population

- 1.9 Of the five RCTs that investigated treatment in fludarabine-ineligible patients, three reported the proportions of patients with TDs, and four reported proportions of patients with DAEs.
- 1.10 ORs and probabilities of ibrutinib being better in terms of TDs ranged from 0.10 ( $P [OR<1] = 100\%$ ; vs chlorambucil) to 0.34 ( $P [OR<1] = 99.4\%$ ; vs R-Chl) and in terms of DAEs from 0.08 ( $P [OR<1] = 100\%$ ; vs bendamustine) to 0.65 ( $P[OR<1] = 79.2\%$ ; vs R-Chl). Fixed-effect modeling results indicated that ibrutinib was most likely to be the best

treatment, with the lowest relative chance of experiencing TDs (99.4% probability of being best) and DAEs (78.9% probability of being best).

#### Subgroup analyses in fludarabine-ineligible patients

1.11 Overall, results of the Bayesian NMA in the subgroups showed comparable or even higher relative efficacy of ibrutinib versus the other treatments, compared with that shown in the base-case analyses. Analysis of the age  $\geq 65$  years subgroup resulted in very similar INV-assessed PFS, OS and DAE HRs or ORs compared with the all-patient base-case analyses, as did analysis of the population without del17p in terms of INV-assessed PFS. Results from the analyses of the del11q and IgVH unmutated populations indicated that in these high-risk subgroups ibrutinib may confer a particularly large PFS advantage over Obi-Chl (del11q: HR = 0.06, P [HR<1] = 99.9%; IgVH unmutated: HR = 0.27, P[HR<1] = 91.8%) and R-Chl (del11q: HR = 0.02; P [HR<1] = 100.0% and IgVH unmutated: HR = 0.11; P [HR<1] = 100.0%), as suggested by the much lower HRs compared with the all-patient base-case analyses. These comparative estimates were associated with a very high (i.e., nearly 100%) probability that ibrutinib was the most effective treatment within the network.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

Overall, the results of the NMA demonstrate a clear therapeutic advantage for ibrutinib in the front-line treatment of CLL over other currently available treatment regimens in PFS, OS and safety outcomes. The observed treatment benefit was consistent in key high-risk subgroups and across both the overall network (patients considered eligible for full-dose fludarabine treatment) and the fludarabine-ineligible network (those considered ineligible due to patient age and fitness).

#### Kommentare zum Review

lack of data availability for some of the end points of interest  
inconsistency of data reporting across the included RCTs  
studies also varied in the range of follow-up periods

---

#### Vidal et al., 2016 [12].

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

#### Fragestellung

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

#### Methodik

##### Population:

untreated patients with CLL/SLL

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

Intervention:

chlorambucil

Komparator:

non-chlorambucil therapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

Until 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

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

## **Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

This evidence was graded as moderate to high for quality

Studienergebnisse:

Overall survival: No effect

1.12 Subgroup and sensitivity analyzes of OS: Hazard ratio of death was not affected by the type of comparator chemotherapy regimen (CVP, CHOP, fludarabine containing, anthracycline containing regimen) or by patients' median age.

1.13 When ibrutinib was compared with chlorambucil a clear OS benefit was shown. When patients younger than 65 were treated with purine analogs compared with chlorambucil the HR of death was 0.84, 95% CI 0.7–1.01, p=0.06, and for CVP compared with chlorambucil the HR was 1.02, 95% CI 0.85–1.23, p=0.83.

1.14 A sub-group analysis of trials that included only patients 65 years and older, the HR is 1.06, 95% CI 0.68–1.64 (462 patients). The quality of these outcomes was graded as moderate due to the clinical heterogeneity in the comparator intervention.

→ It was not possible to pool data of unfit patients only as this data was not reported separately in the trials.

→ Results were not reported according to the disease stage, and patients' age in most trials except for one which indeed showed no difference of effect according to age or stage.

Progression free survival (8 studies & additional data on PFS was obtained from an individual patient data meta-analysis):

1.15 A statistically significant PFS benefit was shown for treatment with purine analogs treatment, compared with chlorambucil (HR of progression or death 0.78, 95% CI 0.69–0.87, I<sup>2</sup> of heterogeneity 78%, p=0.0004), with bendamustine (HR 0.28, 95% CI 0.19–0.42),[14] with alemtuzumab: (HR 0.58, 95% CI 0.43–0.78) and with ibrutinib (HR 0.16, 95% CI 0.09–0.28).

Response rate (RR) (17 trials for complete response (CR): CR rate was statistically significantly higher with chemotherapy not containing chlorambucil compared with chlorambucil, RR 1.79, 95% CI 1.58–2.02, I<sup>2</sup> of heterogeneity=90%, p<0.00001.

1.16 Due to high statistical heterogeneity, a post hoc sub-group analysis according to the type of comparator and also by the type of publication was performed: When CVP was compared with chlorambucil (3 trials, 498 patients) the RR was 1.12, (95% CI 0.88–1.43, I<sup>2</sup>=25%). The response rate was better with purine analogs, although statistical heterogeneity remained significantly high in analysis of purine analogs-containing regimens compared with chlorambucil (RR 2.55, 95% CI 2.06–3.15, I<sup>2</sup> of heterogeneity= 89%, 6 trials, 1732 patients), and for bendamustine (RR 6.78, 95% CI 3.51–13.09, 2 trials, 445 patients).

1.17 Overall (partial and complete) response rate was statistically significantly higher with purine analogs compared with chlorambucil (RR 1.27, 95% CI 1.20–1.35, I<sup>2</sup> of heterogeneity= 82%, seven trials), bendamustine (RR 2.22 95% CI 1.72–2.88), alemtuzumab (RR 1.50 95% CI 1.28–1.77) and ibrutinib (RR 2.33 95% CI 1.83–2.97), but were not statistically significantly different when CVP and CHOP were compared with chlorambucil.

No pooled analyses regarding: QoL

**Safety:** In all trials, the rate of infection was higher for treatment without chlorambucil than in the chlorambucil groups. Only a minority of the trials reported on grade 3 or 4 infections and it was not possible to pool these results. Data allowed for meta-analysis of infections of purine analog treatment compared with chlorambucil [RR 1.31, 95% CI 1.07–1.59 (1535 patients, 5 trials) in favor of chlorambucil]

The risk of secondary malignancies was not increased with chlorambucil.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

### **Ladyzynski et al., 2015 [10].**

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

previously untreated CLL patients

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

Intervention/Komparator:

primary agents in CLL therapy (see results)

Endpunkte:

OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

Until January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad Score

## Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

nine RCTs for PFS and six for OS

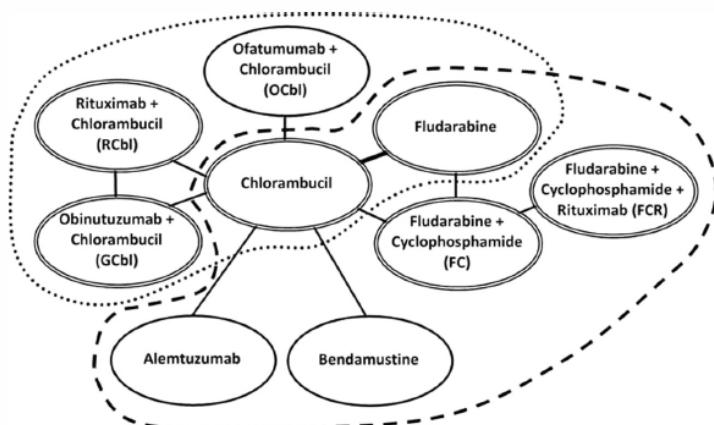


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

In younger/fit patients

1.18 a median of projected mean PFS of: 19, 26, 31, 43, 51 and 75 months for chlorambucil, fludarabine, alemtuzumab, fludarabine with cyclophosphamide (FC), bendamustine and fludarabine with cyclophosphamide and rituximab (FCR), respectively were obtained.

1.19 A median OS of: 59, 66, 66, 70 months for FC, chlorambucil, FCR and fludarabine, respectively was noted.

In older/unfit patients

1.20 A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OCbl) or rituximab (RCbl) or obinutuzumab (GCbl), respectively was noted.

1.21 A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RCbl, chlorambucil and GCbl, respectively was obtained.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

## Leitlinien

---

**AWMF, 2017 [11].**

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

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

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Systematische Recherche nach LL und Studien/Reviews.

Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten dargelegt

#### LoE/GoR

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

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

Qualität de Evi-denz	Beschreibung	Symbol
<b>Hohe Qualität</b>	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
<b>Moderate Quali-tät</b>	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant ver-schieden ist.	⊕⊕⊕⊖
<b>Geringe Qualität</b>	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Ef-fektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
<b>Sehr geringe Qualität</b>	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

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

## Empfehlungen

### 4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

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

4.2.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens
4.3.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens
4.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens
4.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i> .
	Konsens
<b>4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie</b>	
4.6.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
<b>Empfehlungsgrad A</b>	Eine Chemoimmuntherapie (unter der Berücksichtigung der Kontraindikationen für Antikörper-Therapien) <i>soll</i> einer alleinigen Chemotherapie vorgezogen werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high	Fischer 2016, Goede 2014, Goede 2015, Hallek 2010, Hillmen 2015 [76-80] Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊖⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### 4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

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

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

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

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

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

4.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation bis maximal 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine intensivere Chemoimmuntherapie bestehend aus dem Purinanalogon Fludarabin, dem Alkylans Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) angeboten werden.  Körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne del(17p) und/oder TP53 Mutation über 65 Jahre <i>soll</i> als Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Bendamustine und dem CD20-Antikörper Rituximab (BR) angeboten werden.
GRADE	Eichhorst 2016, Fischer 2016, Hallek 2010 [76, 77, 109]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊖⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Konsens
4.11.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Älteren oder komorbidien Patienten <i>sollen</i> weniger intensive Chemoimmuntherapien, bestehend aus Chlorambucil in Kombination mit einem CD20-Antikörper (Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) oder alternativ Bendamustin und CD20-Antikörper, angeboten werden.
GRADE	Goede 2014, Goede 2015, Hillmen 2015, Michaellet 2015 [78-80, 110]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	PFS
⊕⊕⊖⊖ low	TRM
⊕⊕⊖⊖ moderate	Nebenwirkungen
	Starker Konsens

#### Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

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

### Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

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

---

### **Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2015 [1].**

*Alberta Health Services*

Chronic lymphocytic leukemia

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

What are the recommended diagnostic and staging criteria for adult patients in Alberta with CLL?

What are the recommended treatment strategies for adult patients in Alberta with newly diagnosed, relapsed, or refractory CLL?

What are the recommended follow-up and supportive care practices for adult patients in Alberta with CLL?

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

A search for practice guidelines published since January 2000 was conducted by accessing the websites of the following organizations: Cancer Care Ontario, British Columbia Cancer Agency, the National Comprehensive Cancer Network, the European Society for Medical Oncology, and the Italian Society of Hematology/Italian Group for Bone Marrow Transplantation.

##### LoE/GoR

Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations Guideline Resource Unit (GURU) does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including: Description of all known benefits and possible harms / Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion / Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

## Sonstige methodische Hinweise

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

## **Empfehlungen**

### First-Line Treatment Options:

- The majority of patients with early-stage CLL are managed initially with watchful waiting. The decision to initiate treatment should be based upon symptoms, advanced disease (bulky or symptomatic adenopathy/ splenomegaly or cytopenias), or evidence for rapid disease progression (e.g. lymphocyte count doubling within 6 months).
- Patient fitness and co-morbidities should be considered to determine whether aggressive treatments can be tolerated. In physically fit CLL patients who are able to tolerate more aggressive treatment, the combination of fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) is recommended. The potential for toxicity of this regimen suggests that patients who have some comorbidities may benefit from less aggressive treatments such as bendamustine + rituximab (BR), fludarabine + rituximab (FR) or chlorambucil + obinutuzumab (CLB-Ob). A subgroup of younger patients with good risk features [mutated IgVH and lack of del(17p) or del(11q)] have a very long PFS following therapy with FCR with a plateau in the PFS curve. These patients should receive FCR whenever possible.
- In frail patients with significant co-morbidities and competing causes of death, less toxic treatment options are warranted. In such cases, or if a patient declines intravenous treatment, oral chlorambucil is recommended as first choice. Whenever possible, all patients should receive an anti-CD20 monoclonal antibody with first line therapy based on evidence of a PFS and OS advantage when combined with chemotherapy.
- Patients whose CLL possesses del(17p) usually do not respond to standard chemotherapy options for CLL. In such cases, ibrutinib is the preferred treatment choice.
- Patients with unmutated IgVH have less durable responses to chemo-immunotherapy than patients with mutated IgVH. Whenever possible, patients with unmutated IgVH should be considered for clinical trials of novel agents.

---

### **Eichhorst et al., 2015 [3].**

*Leitlinie der European Society for Medical Oncology*

Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Recommendations for CLL

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

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. Statements without grading were considered

justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty. This manuscript has been subjected to an anonymous peer review process.

Col dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

k.A.

LoE/GoR

**Table 3.** Levels of evidence and grades of recommendation  
(adapted from the Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System<sup>a</sup>)

Levels of evidence

- 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
- II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III Prospective cohort studies
- IV Retrospective cohort studies or case–control studies
- V Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation

- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
- D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
- E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

<sup>a</sup>By permission of the Infectious Diseases Society of America [32].

### **Management of early disease stage: Binet stage A and B without active disease; Rai 0,I and II without active disease**

Previous studies have shown that early treatment with chemotherapeutic agents does not translate into a survival advantage in patients with early-stage CLL. The standard treatment of patients with early disease is a watch-and-wait strategy [I, A]. Blood cell counts and clinical examinations should be carried out every 3–12 months.

Due to the lack of clinical trials, no evidence-based treatment recommendation can be given for localised, early-stage SLL [I, A].

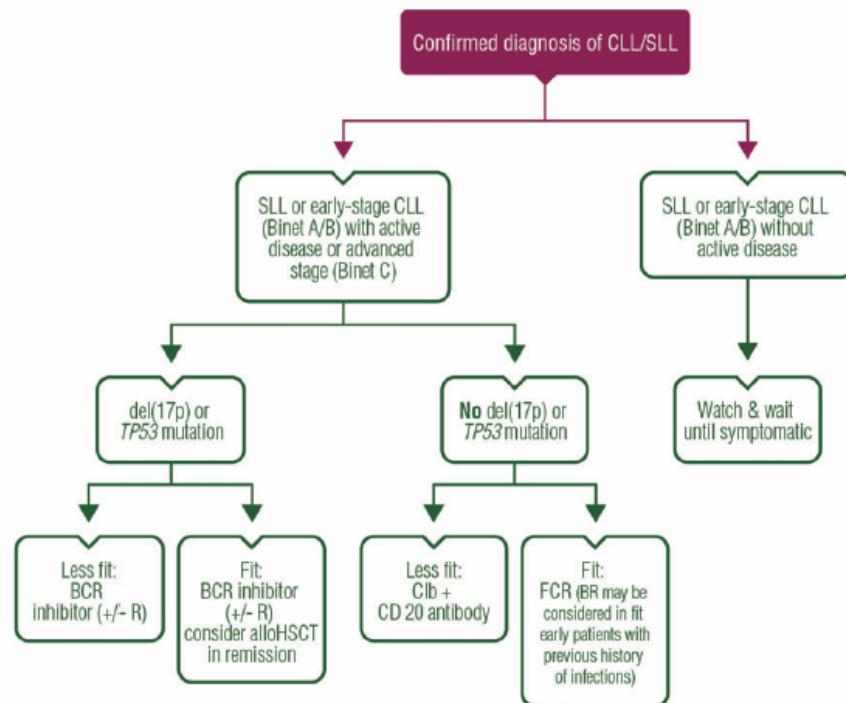
**Treatment of advanced disease stage: Binet stage A and B with active disease or Binet stage C; Rai 0–II with active disease or Rai III–IV**

treatment indication: Treatment should only be initiated in patients with symptomatic, active disease. The following conditions define active disease: significant B symptoms, cytopenias not caused by autoimmune phenomena and symptoms or complications from lymphadenopathy, splenomegaly or hepatomegaly, lymphocyte doubling time of <6 months (only in patients with more than 30G lymphocytes/l), as well as autoimmune anaemia and/or thrombocytopenia poorly responsive to conventional therapy [I, A]. The presence of del(17p) or TP53 mutation without the above-mentioned conditions is not an indication for treatment.

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]. Combinations based on other purine analogues such as cladribine or pentostatin have shown similar activity, but it is uncertain whether they can replace fludarabine in the FCR regimen [II, B]. 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). Therefore, in this group of patients, therapy with BR may be considered, although it produces fewer complete remissions than FCR [I, B]. Further studies evaluating BR as front-line therapy in fit but elderly patients are therefore required.

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]. In a head-to-head comparison of chlorambucil-based combinations, the type II antibody obinutuzumab was superior to the type I antibody rituximab with regard to PFS, complete remission (CR) and minimal residual disease (MRD)-negative remissions.

Patients with TP53 deletion/mutation have a poor prognosis even after FCR therapy. Therefore, it is recommended that patients with TP53 deletion/mutation are treated with novel inhibitors (ibrutinib; idelalisib and rituximab) in front-line and relapse settings [V, A]. For fit patients responding to inhibitor treatment, an allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) may be discussed, using individual and transplant-related risk factors [III, B]. (...)



**Figure 1.** Front-line treatment. CLL, chronic lymphocytic leukaemia; SLL, small lymphocytic leukaemia; BCR, B-cell receptor; R, rituximab; alloHSCT, allogeneic haematoopoietic stem cell transplantation; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; BR, bendamustine plus rituximab; Clb, chlorambucil.

Kharfan-Dabaja et al., 2016 [9].

American Society for Blood and Marrow Transplantation

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

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

Panel of Experts/Formulation PICO questions/critical appraisal of literature

##### Recherche/Suchzeitraum:

until May 28, 2015

##### LoE/GoR

GRADE methodology

## Empfehlungen

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

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

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

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

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

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

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

---

**Garcia-Marco et al., 2017 [4].**

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

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

**Methodik**Grundlage der Leitlinie

To obtain a consensus document with the most up-to-date information, we reviewed the studies published in the MEDLINE and EMBASE databases and the abstracts reported at the annual meeting of the American Society of Hematology (2015). It was limited to studies conducted in humans from 2010 to 2016 (January).

A total of 310 references were obtained: 76 on first-line therapy (...)

A group of experts from the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy and the Spanish Group of Chronic Lymphocytic Leukemia (GELLC) evaluated all the information collected and provided a series of recommendations and therapeutic algorithms based on proven clinical evidence.

LoE/GoR

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

**Table 1**  
Levels of evidence and degrees of recommendation.

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

#### Sonstige methodische Hinweise

This document is an update of the guidelines published in 2013.

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

#### **First-line therapy for CLL**

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

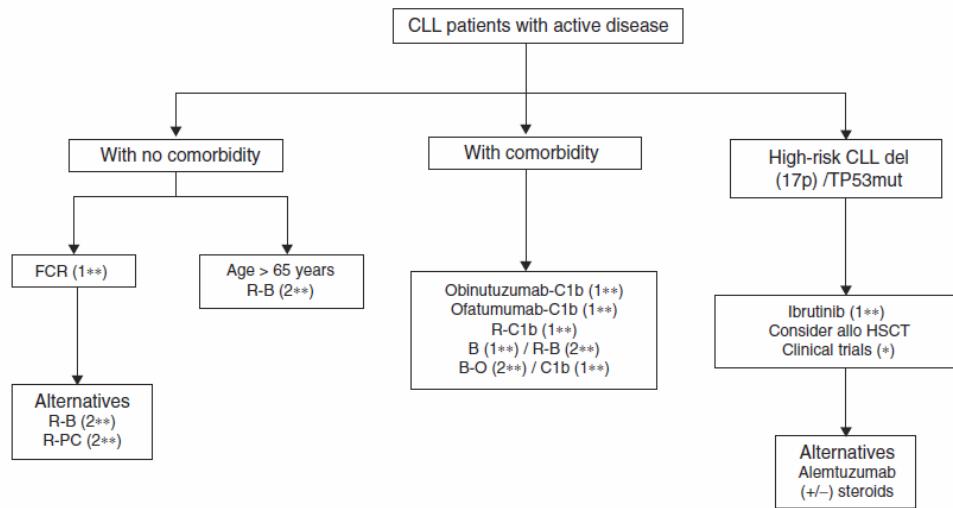
The therapeutic goal in these patients is to increase PFS and OS. Several randomized studies have shown that the fludarabine-cyclophosphamide-rituximab combination (FCR) is the most effective treatment regimen (level of evidence 1b). However, there are other alternatives, such as rituximab-bendamustine (RB), rituximab-fludarabine, rituximab-pentostatin-cyclophosphamide and fludarabine-cyclophosphamide-mitoxantrone-rituximab, which have been evaluated in different phase II studies and have shown good clinical results. In a randomized German study, FCR was associated with a higher incidence of serious infections compared to RB. Therefore, despite the fewer full remissions obtained compared to FCR, it may be considered appropriate to administer RB in patients >65 years (level of evidence 1b). It has also been observed that patients with mutated IGHV and absence of del(11q) or del(17p) reach very long-term remissions with FCR, so that their life expectancy is close to that of the general population. Before initiating treatment, the following parameters should be taken into account: creatinine clearance (the use of purine analogs in patients with a creatinine clearance below 50 ml/min is discouraged, especially fludarabine in patients with abnormal glomerular filtration rate) and the presence of autoimmune hemolytic anemia (use of Clb or fludarabine in patients with active hemolysis requiring concomitant treatment of the disease is discouraged).

#### Treatment of patients with moderate or severe comorbidities

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

#### Patients at very high biological risk

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



**Fig. 1.** Algorithm for first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia.  
 AlloHSCT: allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; B: bendamustine; Clb: chlorambucil; CP: cyclophosphamide; F: fludarabine; CLL: chronic lymphocytic leukemia; O: ofatumumab; R: rituximab.  
 \*Expert group recommendation. \*\* Level of evidence (the level is shown in brackets).

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 27.09.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(chronic or b-cell):ti,ab,kw
3	(lymphocytic or lymphoid*or lymphatic* or lymphoblastic or lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
4	leu?*mia*:ti,ab,kw
5	cll:ti,ab,kw
6	#1 or (#2 and #3 and #4) or #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.09.2018

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
3	((lymphocytic[tiab]) OR lymphoid*[tiab] OR lymphatic*[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) OR lymphoplasmacytoid[tiab]
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	cll[tiab]
6	#1 OR (#2 AND #3 AND #4) OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
8	((#7) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.09.2018

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
3	((lymphocytic[tiab]) OR lymphoid*[tiab] OR lymphatic*[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) OR lymphoplasmacytoid[tiab]
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
7	(Non-Hodgkin*[ti] OR NonHodgkin*[ti] OR "b-cell"[ti]) AND lymphoma*[ti]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference,

	NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	((#9) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 06.2018. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2015. [Zugriff: 28.09.2018]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 5). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf>.
2. **Andrasiak I, Rybka J, Knopinska-Posluszny W, Wrobel T.** Efficacy and Safety of Bendamustine and Ibrutinib in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Indirect Comparison. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(5):268-273.
3. **Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v78-84.
4. **Garcia-Marco JA, Delgado J, Hernandez-Rivas JA, Ramirez Payer A, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al.** Update of the Grupo Espanol de Leucemia Linfocitica Cronica clinical guidelines of the management of chronic lymphocytic leukemia. *Med Clin (Barc)* 2017;148(8):381.e381-381.e389.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05\\_Geltende-Fassung\\_Obinutuzumab\\_D-120.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-171/2015-11-05\\_Geltende-Fassung\\_Safinamid\\_D-168.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-171/2015-11-05_Geltende-Fassung_Safinamid_D-168.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Venetoclax [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15\\_Geltende-Fassung\\_Venetoclax\\_D-266.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-271/2017-06-15_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-266.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 27.09.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Idelalisib\\_D-256\\_D-222\\_D-135.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf).
9. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical Practice Recommendations for Use of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2117-2125.
10. **Ladyzynski P, Molik M, Foltyński 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.

11. **Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) DKD, Deutschen Krebs hilfe (DKH).**  
Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0 [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 28.09.2018].  
URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL\\_CLL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf).
12. **Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T, et al.** Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Leuk Lymphoma* 2016;57(9):2047-2057.
13. **Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Cote S, Sanden SV, et al.** Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res* 2018;7(5):421-441.