

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2020-B-109 Ibrutinib

Stand: Juni 2020

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

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelten chronischer lymphatischer Leukämie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- 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, 16. März 2017 und 20. Februar 2020 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib Beschlüsse vom 15. Juni 2017 und 16. Mai 2019 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Venetoclax
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	<u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u> Imbruvica® in Kombination mit Rituximab 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 oder in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben. [...]
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit einem monoklonalen anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: [...] • als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind (siehe Abschnitt 4.4). [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

BCL-2-Inhibitoren

Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Obinutuzumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (siehe Abschnitt 5.1). Venclyxto 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.
-------------------------------------	---

Anti-CD-20-Antikörper

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

Glucocorticoide

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

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 [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Trofosamid 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

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-109 (Ibrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. Juni 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	27
Referenzen	29

Abkürzungsverzeichnis

A	Alemtuzumab
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHOP	cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone
Clad	Cladribine
CLB	Chlorambucil
CLL	chronic lymphocytic leukemia
CVP	cyclophosphamide, vincristine and prednisone
ECRI	ECRI Guidelines Trust
F	Fludarabine
FC	fludarabine with cyclophosphamide
FCR	Fludarabine–cyclophosphamide–rituximab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GClb	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with obinutuzumab
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OC1b	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PFS	Progressionsfreies Überleben
QoL	Quality of life
RC1b	chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with rituximab
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLL	small lymphocytic lymphoma
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Imbruvica® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische lymphatische Leukämie* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 08.05.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 11.05.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 426 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 11 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2020 [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 (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [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 – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019

Anwendungsgebiet

Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL),

- die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder
- die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

Hinweis:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1b) Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt:
Eine Chemo-Immuntherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus

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

Best-Supportive Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [6].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [5].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Vergleichstherapie

(...) Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

(...) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2015 [3].

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

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.

Vergleichstherapie

Keine

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Vidal L et al., 2016 [11].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- untreated patients with CLL/SLL

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

Intervention:

- chlorambucil

Komparator:

- non-chlorambucil therapy

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Until 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

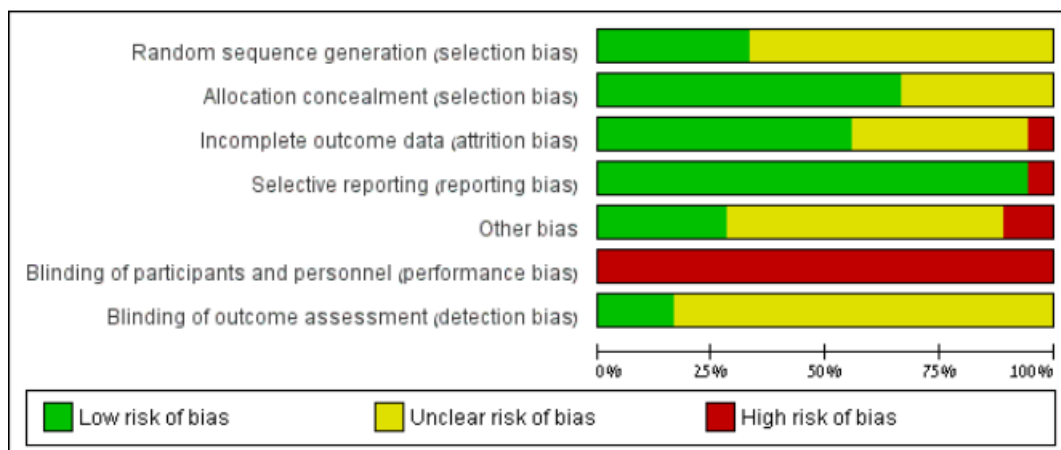
- Assessment of allocation concealment, generation of the allocation sequence, blinding and incomplete outcome reporting /GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:



Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of included trials.

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

^aProtocol violation.
^bLost to follow-up.

Studienergebnisse:

- Overall survival: No effect
 - Subgroup and sensitivity analyzes of OS: Hazard ratio of death was not affected by the type of comparator chemotherapy regimen (CVP, CHOP, fludarabine containing, anthracycline containing regimen) or by patients' median age.
 - When ibrutinib was compared with chlorambucil a clear OS benefit was shown.
 - When patients younger than 65 were treated with purine analogs compared with chlorambucil the HR of death was 0.84, 95% CI 0.7–1.01, $p=0.06$, and for CVP compared with chlorambucil the HR was 1.02, 95% CI 0.85–1.23, $p=0.83$.
- It was not possible to pool data of unfit patients only as this data was not reported separately in the trials.
- Results were not reported according to the disease stage, and patients' age in most trials except for one which indeed showed no difference of effect according to age or stage.

Table 2. Summary of outcomes.

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

- Progression free survival (8 studies & additional data on PFS was obtained from an individual patient data meta-analysis):
 - A statistically significant PFS benefit was shown for treatment with purine analogs treatment, compared with chlorambucil (HR of progression or death 0.78, 95% CI 0.69–0.87, $I^2 = 78\%$, $p=0.0004$), with bendamustine (HR 0.28, 95% CI 0.19–0.42), [14] with alemtuzumab: (HR 0.58, 95% CI 0.43–0.78) and with ibrutinib (HR 0.16, 95% CI 0.09–0.28).
 - We graded the quality of PFS estimates as low due to lack of blinding that may affect assessment of subjective outcomes (detection bias), and serious inconsistency in trials' results.
- Response rate (RR) (17 trials for complete response (CR): CR rate was statistically significantly higher with chemotherapy not containing chlorambucil compared with chlorambucil, RR 1.79, 95% CI 1.58–2.02, $I^2 = 90\%$, $p<0.00001$).
 - Due to high statistical heterogeneity, a post hoc sub-group analysis according to the type of comparator and also by the type of publication was performed: When CVP was compared with chlorambucil (3 trials, 498 patients) the RR was 1.12, (95% CI 0.88–1.43, $I^2=25\%$). The response rate was better with purine analogs, although statistical heterogeneity remained significantly high in analysis of purine analogs-containing regimens compared with chlorambucil (RR 2.55, 95% CI 2.06–3.15, I^2 of heterogeneity= 89%, 6 trials, 1732 patients), and for bendamustine (RR 6.78, 95% CI 3.51–13.09, 2 trials, 445 patients).
 - Overall (partial and complete) response rate was statistically significantly higher with purine analogs compared with chlorambucil (RR 1.27, 95% CI 1.20–1.35, I^2 of heterogeneity= 82%, seven trials), bendamustine (RR 2.22 95% CI 1.72–2.88), alemtuzumab (RR 1.50 95% CI 1.28–1.77) and ibrutinib (RR 2.33 95% CI 1.83–2.97), but were not statistically significantly different when CVP and CHOP were compared with chlorambucil.
- No pooled analyses regarding: QoL
- Safety: In all trials, the rate of infection was higher for treatment without chlorambucil than in the chlorambucil groups. Only a minority of the trials reported on grade 3 or 4 infections and

it was not possible to pool these results. Data allowed for meta-analysis of infections of purine analog treatment compared with chlorambucil [RR 1.31, 95% CI 1.07–1.59 (1535 patients, 5 trials) in favor of chlorambucil]

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

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

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

Ladyzynski P et al., 2015 [8].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- previously untreated CLL patients

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

Intervention/Komparator:

- primary agents in CLL therapy (see results)

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Until January 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- nine RCTs for PFS and six for OS

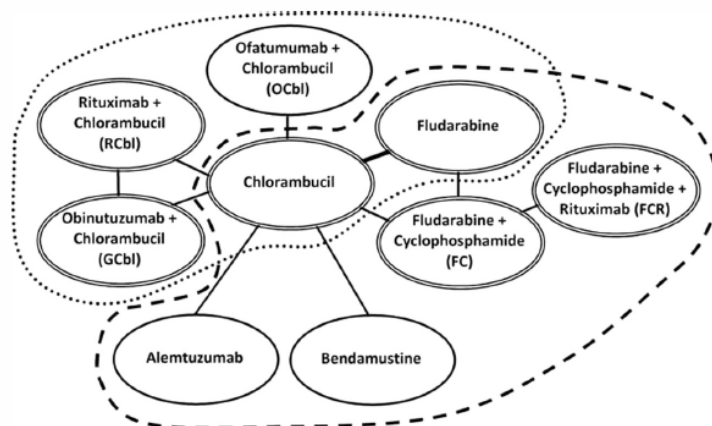


Fig. 2. Analysis networks for the network meta-analysis of: the progression free survival (names of drugs in single-line and double-lines ellipses), the overall survival (names of drugs in double-lines ellipses). A subgroup of trials in younger/fit patients is surrounded by the dashed line and a subgroup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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

- A median OS of: 59, 66, 66, 70 months for FC, chlorambucil, FCR and fludarabine, respectively was noted.
- In older/unfit patients
 - A median PFS of: 16, 17, 24, 30, 60 months for chlorambucil, fludarabine and chlorambucil with ofatumumab (OC1b) or rituximab (RC1b) or obinutuzumab (GC1b), respectively was noted.
 - A median OS of: 44, 58, 59 and 90 months for fludarabine, RC1b, chlorambucil and GC1b, 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 GC1b of preventing CLL progression is in this group of patients accompanied by the highest potential of prolonging patient's overall survival.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [9].

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH)
Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: Langversion 1.0

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche bezüglich Erstlinientherapie im Juni / November 2014

LoE/GoR

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

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

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

4.1. Wahl der Erstlinientherapie und Zahl der Zyklen

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

4.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Gabe von FC und CD20-Antikörper oder Bendamustin und CD20-Antikörper oder Chlorambucil und CD20-Antikörper <i>sollten</i> 6 Zyklen angeboten werden, wenn die Therapie von dem Patienten vertragen wird.
	Starker Konsens

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor Beginn eines jeweiligen Therapiezyklus <i>sollten</i> keine Zeichen einer aktiven und unkontrollierten Infektion mehr bestehen.
	Starker Konsens

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Auftreten von schweren Infektionen, bzw. schweren Zytopenien unter der Therapie, welche durch die verzögerte Erholung zu einer Verzögerung des nächsten Zyklus nach den oben genannten Kriterien führen, <i>soll</i> eine Dosisreduktion der Chemotherapie um mindestens 25% während des nächsten Therapiezyklus erfolgen.
	Konsens

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Verlauf <i>kann</i> eine weitere Dosisreduktion erfolgen, wobei eine Unterschreitung der Chemotherapiedosis unter 50% nicht sinnvoll ist und die Therapie in diesem Falle abgebrochen werden <i>soll</i> .
	Konsens

4.1.3. Stellenwert der Monochemotherapie

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

4.1.4. Stellenwert der Chemoimmuntherapie

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

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

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

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

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

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

Therapie asymptomatischer Patienten versus symptomatischer Patienten

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

Neue Substanzen in der Erstlinientherapie

Bezüglich des Einsatzes der bereits zugelassenen Substanzen Ibrutinib (als Monotherapie) und Idelalisib (in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit del(17p), die nicht Ibrutinib geeignet sind) in der Erstlinientherapie sei an dieser Stelle auf das Kapitel 4 Erstlinientherapie verwiesen.

Der Einsatz von weiteren neuen Substanzen als Monotherapie oder in Kombination in der Erstlinientherapie der CLL wird in zahlreichen klinischen Studien evaluiert. Die Studienergebnisse sind allerdings erst nach einem längerem Follow-up zu erwarten und in einigen Phase-III-Studien erfolgte kein Vergleich mit dem aktuellen Standard; somit ist eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in der Erstlinie zunächst nicht zu erwarten. (...)

Schuh AH et al., 2018 [10].

A British Society for Haematology Guideline.

Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

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

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

GoR

Strength of Recommendation

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

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

Front-line therapy

Initial treatment of fit patients without TP53 disruption

- Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) is recommended as initial therapy for previously untreated fit patients without TP53 disruption outside clinical trials and is National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approved (GRADE IB).
- Bendamustine and rituximab (BR) is an acceptable alternative for fit patients in whom FCR is contra-indicated due to specific comorbid conditions, e.g. renal impairment, more advanced age, concerns with marrow capacity or patient preference (GRADE III).

The pivotal German CLL8 study showed that the addition of rituximab (R) to the chemotherapy backbone (fludarabine and cyclophosphamide, FC) improved not just progressionfree survival (PFS) but also overall survival (OS) of fit patients with CLL (Hallek et al, 2010). Subsequently, both the UK’s ARCTIC and ADMIRE trials (Howard et al, 2017; Munir et al, 2017) and the German CLL10 trial (Eichhorst et al, 2016)

provided further evidence that FCR remains the treatment of choice for fit patients. In addition, the ARCTIC, ADMIRE and Cancer Trials Ireland studies demonstrated that rituximab with oral administration of FC yields high rates of response and rates of minimal residual disease (MRD) negativity compared to historical series using intravenous FC (Appleby et al, 2017; Howard et al, 2017; Munir et al, 2017).

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

Front-line treatment of less fit patients with CLL

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

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

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

A randomised comparison of BR with Clb-R for fludarabine- ineligible treatment-naïve patients showed a complete response rate after Cycle 6 of 24% vs. 9%; respectively (P = 0002) and a median PFS of 40 months vs. 30 months (P = 0003). The ORR and OS were not different. In firstline patients with a complete response, MRD negativity was higher with BR than Clb-R (66% vs. 36%) (Michallet et al, 2018). Clb-R is not routinely recommended as two of these randomised trials showed inferior PFS compared to either BR or Clb-Obin.

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

Treatment of extremely frail patients

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

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

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

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

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

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

Compelling data has been published on the treatment of patients with TP53 disruption with BCRi, namely idelalisib with rituximab or ibrutinib monotherapy, or the BCL2 inhibitor venetoclax (Furman et al, 2014; Farooqui et al, 2015; O'Brien et al, 2016; Stilgenbauer et al, 2016). Although the majority of TP53-disrupted patients in these studies were treated at relapse, similarly high ORR and superior PFS were observed in the few patients with TP53-disrupted CLL treated in front-line. These favourable outcomes led to the current licensing of these drugs for front-line treatment of TP53-disrupted CLL, and to subsequent National Institute for Health and Care Excellence (NICE) approval of ibrutinib monotherapy and idelalisib with rituximab for this indication. However, ongoing pharmacovigilance revealed a higher risk of infection and death with idelalisib therapy than previously noted (Lampson et al, 2016), leading the European Medicine Agency (EMA) to review its license for idelalisib, and to recommend idelalisib for "first-line treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in patients who are not eligible for any other therapies". The same guidance also recommended that all patients should undergo regular cytomegalovirus (CMV) monitoring and pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) prophylaxis.

Maintenance therapy

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

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

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

American Society for Blood and Marrow Transplantation

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- until May 28, 2015

LoE/GoR

- GRADE methodology

Empfehlungen

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

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

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

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

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

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2020)
am 11.05.2020

#	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	(leuk*mia* OR leuc*mia*):ti,ab,kw
5	{AND #2-#4}
6	cil:ti,ab,kw
7	{OR #1, #5-#6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from May 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.05.2020

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

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.05.2020

#	Suchfrage
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]
2	(chronic[tiab] OR "b-cell"[tiab]
3	(((((lymphocytic[tiab] OR lymphoid*[tiab] OR lymphatic*[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
4	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	Lymphoma, Non-Hodgkin[mh:noexp] OR Lymphoma, B-Cell[mh:noexp]
7	(Non-Hodgkin*[ti] OR NonHodgkin*[ti] OR "b-cell"[ti]) AND lymphoma*[ti]
8	#5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
10	(((#9) AND ("2015/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

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 (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4171/2020-02-20_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-488_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 – Venetoclax (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) vom 16. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3788/2019-05-16_AM-RL-XII_Venetoclax_Aufhebung-Orphan_D-415.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Februar 2015 - Obinutuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-131/2015-02-05_Geltende-Fassung_Obinutuzumab_D-120.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronisch lymphatische Leukämie, bei nicht vorbehandelten Patienten) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-244/2016-12-15_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-249.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.
7. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, Stilgenbauer S, Ghia P, Anasetti C, et al.** Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines committee of the American Society for blood and marrow transplantation Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(12):2117-2125.
8. **Ladzynski P, Molik M, Foltynski P.** A network meta-analysis of progression free survival and overall survival in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Cancer Treat Rev 2015;41(2):77-93.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).**

Interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. 03.2018. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 11.05.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.

10. **Schuh AH, Parry-Jones N, Appleby N, Bloor A, Dearden CE, Fegan C, et al.** Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2018;182(3):344-359.
11. **Vidal L, Gurion R, Ram R, Raanani P, Bairey O, Robak T, et al.** Chlorambucil for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) - a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Leuk Lymphoma 2016;57(9):2047-2057.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-109

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung “erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie“?

Die Therapiestrategien zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) haben sich in den letzten 5 Jahren deutlich verändert infolge der Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel mit teilweise unterschiedlichen antineoplastischen Wirkprinzipien. Hierzu zählen vor allem Inhibitoren der Bruton Tyrosinkinase (BTK, z. B. Ibrutinib) bzw. der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110 δ (Pi3K δ , z. B. Idelalisib) sowie Venetoclax als Inhibitor des B-Zell-Lymphom (BCL-2) Proteins, das den programmierten Zelltod (Apoptose) in B-Lymphozyten hemmt. Die B-CLL ist jedoch weder durch konventionelle Chemotherapie plus monoklonale Antikörper (moAk) gerichtet gegen CD20 (s.u.) noch spezifische Inhibitoren gegen BTK, Pi3K δ oder BCL2 heilbar. Die einzige kurative Therapieoption ist die allogene Stammzelltransplantation (1).

Eine Indikation zur medikamentösen Therapie wird in den aktuellen Leitlinien gesehen im Stadium Binet C (Hämoglobin < 10 g/dl und Thrombozyten < 100.000/ μ l) bzw. früheren Stadien nach Binet (A und B) bei Vorliegen folgender (konstitutioneller) Symptome und/oder Befunde: B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust, Fieber unklarer Ursache, Nachtschweiß), rasch zunehmende Knochenmarkinsuffizienz, autoimmunhämolytische Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, massive Splenomegalie, massive oder progrediente Lymphknotenvergrößerungen, progrediente Lymphozytose. (1-3)

Für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL stehen heute verschiedene medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung – teilweise auch als Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe. Die Auswahl der medikamentösen Therapie orientiert sich bei der B-CLL weniger am kalendarischen Alter (< oder \geq 65 Jahre) als an der Komorbidität (ermittelt anhand des Allgemeinzustandes bzw. CIRS = „Cumulative Illness Rating Scale“ Score (4)), an der möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 70 ml/min \times 1,73 m²) und vor allem an den als prognostisch ungünstig geltenden (molekular-)genetischen Parametern (TP53 Mutation, keine Mutation in der Immunglobulin-Schwerkettenregion/IGHV, *del(11q)* bzw. *del(17p)*) und dem Nachweis eines komplexen Karyotyps). (1-3)

Als Erstlinientherapie der B-CLL stehen folgende medikamentöse Therapien zur Verfügung: Chemo-/Immuntherapie (z. B. Fludarabin, Cyclophosphamid plus moAk gegen CD20 oder Bendamustin plus moAk gegen CD20 oder Chlorambucil plus moAk gegen CD20; Ibrutinib (1;3)). In den USA wird für die Erstlinientherapie der B-CLL (ohne *del(17p)*/TP53 Mutation) auch empfohlen: Acalabrutinib (in Europa noch nicht zugelassener Inhibitor der BTK) \pm moAk gegen CD20 und Venetoclax + moAk gegen CD20 (2).

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie
2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
<p>Wie bereits in der Antwort zur Frage 1. beschrieben hängt die Behandlungsentscheidung bei „erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie“ von folgenden Kriterien ab: Allgemeinzustand (schlechter Allgemeinzustand: gebrechlich bzw. „frail“: ja oder nein), Komorbiditäten vorhanden (ja oder nein), Kreatinin-Clearance und vor allem den bereits o. g. prognostisch relevanten (molekular-)genetischen Parametern. Auch das kalendarische Alter ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre wird berücksichtigt, ist aber für die Therapieentscheidung von geringerer Bedeutung als beispielsweise der Allgemeinzustand und die (molekular-)genetischen Befunde.</p> <p>Für Patienten in gutem Allgemeinzustand (z. B. CIRIS < 6 mit normaler Nierenfunktion und ohne klinisch relevante Komorbiditäten) werden heute folgende medikamentöse Therapien empfohlen: Chemo-/Immuntherapie (z. B. Bendamustin plus moAk gegen CD20 oder Fludarabin, Cyclophosphamid plus moAk gegen CD20) oder Ibrutinib (1) bzw. Ibrutinib oder Venetoclax plus moAk gegen CD20 (2). Für Patienten in gutem AZ und ohne klinisch relevante Komorbiditäten wird bei nicht mutierter IGHV als erste Therapie Ibrutinib empfohlen (1).</p> <p>Für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand („unfit“) oder mit relevanten Komorbiditäten ohne <i>del17p13</i> oder <i>TP53</i> Mutation wird heute – unabhängig von dem Vorliegen einer Mutation in IGHV – in erster Linie Ibrutinib und alternativ bei Patienten mit verstärkter Blutungsneigung, dualer Plättchenaggregationshemmung bzw. kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Herzrhythmusstörungen) eine Kombination von Chlorambucil oder Bendamustin mit moAk gegen CD20 empfohlen oder Ibrutinib (1). Für Patienten mit <i>del(17p)/TP53</i> Mutation wird Ibrutinib empfohlen bzw. in den USA auch Venetoclax plus moAk gegen CD20 (2).</p> <p>Für Patienten mit <i>del17p13</i> oder <i>TP53</i> Mutation wird heute sowohl bei gutem als auch reduziertem Allgemeinzustand („unfit“ bzw. „frail“) als Erstlinientherapie Ibrutinib empfohlen (1). In den USA gelten für dieses Patientenkollektiv auch: Acalabrutinib \pm CD20 Antikörper oder Venetoclax \pm CD20 Antikörper als bevorzugte („preferred“) Therapieoptionen (2).</p> <p>Bei Patienten mit einer „high-risk“ CLL (Resistenz gegenüber Chemo-/Immuntherapie infolge genetischer Aberrationen, z. B. <i>TP53</i> Mutationen) werden heute in erster Linie die o. g. Inhibitoren gegen BTK, Pi3Kδ und Bcl-2 eingesetzt. Zelluläre Therapien (vor allem allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation) kommen nur bei ausgewählten Patienten mit einem niedrigen Risiko für schwere Komplikationen unter/nach der Transplantation in Betracht (5;6).</p>
Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen:
Die o. g. Empfehlungen zur Chemo-/Immuntherapie basieren ganz überwiegend auf Phase-III-Studien, in denen die Überlegenheit einer Kombination aus Chemotherapie (z. B. Chlorambucil, Cyclophosphamid, Fludarabin, Bendamustin) und Immuntherapie (moAk gegen CD20 auf B-Lymphozyten: z. B. Rituximab, Obinutuzumab Ofatumumab) gezeigt werden konnte (vgl. Quellen in den 3 zitierten Leitlinien). Die „Datengrundlage“ (Quellen) und Begründungen für die Therapieempfehlungen hinsichtlich der o. g. neuen

Kontaktdaten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 09.06.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie
Wirkstoffe in Abhängigkeit vom Alter, Allgemeinzustand sowie zyto- bzw. molekulargenetischen Befunden finden sich ebenfalls in den zitierten Leitlinien sowie aktuellen Übersichtsarbeiten (5;6).
Hinsichtlich der Empfehlung zum Einsatz von Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter B-CLL ist unbedingt zu berücksichtigen, dass neue Ergebnisse zu teilweise schweren kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“ Bedingungen (z. B. (7)) in den zuvor genannten Leitlinien noch nicht berücksichtigt werden konnten. Dies muss bei dem Einsatz dieses BTK-Inhibitors zur Behandlung der häufig älteren Patienten mit B-CLL und kardiovaskulären Risikofaktoren bedacht werden (8).
Literatur
1. Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Chronische Lymphatische Leukämie (CLL): https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). Onkopedia-Leitlinien, April 2019.
2. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS et al.: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: https://jnccn.org/view/journals/jnccn/18/2/article-p185.xml . J Natl Compr Canc Netw 2020; 18: 185-217.
3. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/ (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). AWMF-Register Nr. 018/032OL. Langversion 1.0, März 2018.
4. Nationaler Verein für Qualitätsentwicklung in Spitälern und Kliniken (ANQ): Nationaler Messplan Rehabilitation: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale (Skala zur kumulierten Bewertung von Erkrankungen): https://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/CIRS_V_201303_D.pdf (letzter Zugriff: 5. Juni 2020). März 2013.
5. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al.: High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 2018; 132: 892-902.
6. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M et al.: Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. Blood 2019; 133: 1205-1216.
7. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M et al.: Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1667-1678.
8. Ibrutinib: neue Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen unter „Real-World“-Bedingungen. Arzneimittelbrief 2020; 54: 1-3.