Gemeinsamer Bundesausschuss

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: 2021-B-104-z Duvelisib

Stand: September 2021

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

Duvelisib
[zur Behandlung der vorbehandelten chronischen lymphatischen Leukämie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*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	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Acalabrutinib (Beschluss vom 5. August 2021) - Ibrutinib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 21. Juli 2016) - Idelalisib (Beschlüsse vom 16. März 2017 und 15. September 2016) - Venetoclax (Beschlüsse vom 16. Mai 2019)
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:	
Duvelisib L01EM04 Copiktra®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien. (Siehe Abschnitt 4.4 und 5.1.)
Zytostatische Wirkstoffe	
Chlorambucil L01AA02 Leukeran®	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - 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.
B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren	
Acalabrutinib L01XE51 Calquence®	Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.
Ibrutinib L01XE27 Imbruvica®	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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet: - die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4).
BCL-2-Inhibitoren	
Venetoclax L01XX52 Venclyxto®	Venclyxto in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), - 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. - die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.
Anti-CD-20-Antikörper	
Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten 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	
Bendamustin L01AA09 Levact®	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.
Cytarabin L01BC01 ARA-cell®	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 ETOPOPHOS®	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Mitoxantron L01DB07 Ralenova®	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid 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®	Vincristin 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: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-104-z (Duvelisib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 9. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 G-BA-Beschlüsse 5
3.2 Cochrane Reviews 11
3.3 Systematische Reviews 11
3.4 Leitlinien 18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 28
Referenzen 31

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Vorbehandelte CLL bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 17.07.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 23.03.2021. 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 519 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2021 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung) vom 5. August 2021.

Anwendungsgebiet

Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
  - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),
  - Venetoclax in Kombination mit Rituximab und
  - Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR);

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

- Ibrutinib

oder

- Idelalisib in Kombination mit Rituximab

oder

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

c) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien

- eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
  - Ibrutinib,
  - Idelalisib in Kombination mit Rituximab,
  - Venetoclax in Kombination mit Rituximab,
  - Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FCR),
  - Rituximab in Kombination mit Bendamustin (BR),

- Rituximab in Kombination mit Chlorambucil (ClbR),
- Ibrutinib in Kombination mit BR und

- Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der molekular-zytogenetischen Eigenschaften der Erkrankung, des Allgemeinzustandes sowie Erfolg und Verträglichkeit der Vortherapie

Ausmaß des Zusatznutzens

a1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für die eine Chemo-Immuntherapie angezeigt ist und für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach einer Vortherapie, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Acalabrutinib gegenüber Idelalisib in Kombination mit Rituximab:

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

c1) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c2) Erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie nach mindestens zwei Vortherapien, für die eine andere Therapie als Idelalisib in Kombination mit Rituximab oder Rituximab in Kombination mit Bendamustin die patientenindividuell geeignete Therapie darstellt

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ibrutinib

oder

Idelalisib + Rituximab

oder

Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

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

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

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

- Ibrutinib

  oder

- Idelalisib + Rituximab

  oder

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

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

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, für die Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Patienten mit einer Vortherapie und Patienten für die eine andere Therapie als Bendamustin in Kombination mit Rituximab die patientenindividuell optimierte Therapie darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [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 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.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Idelalisib oder Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

(…)

G-BA, 2016 [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 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 – Idelalisib.

Anwendungsgebiet

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

Teilpopulation 1a

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation 1b

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Chen PH et al., 2019 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with R/R CLL

Intervention/ Komparator:

- novel targeted agents or conventional regimens

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

- All RCTs were high-quality, phase III trials

Studienergebnisse:

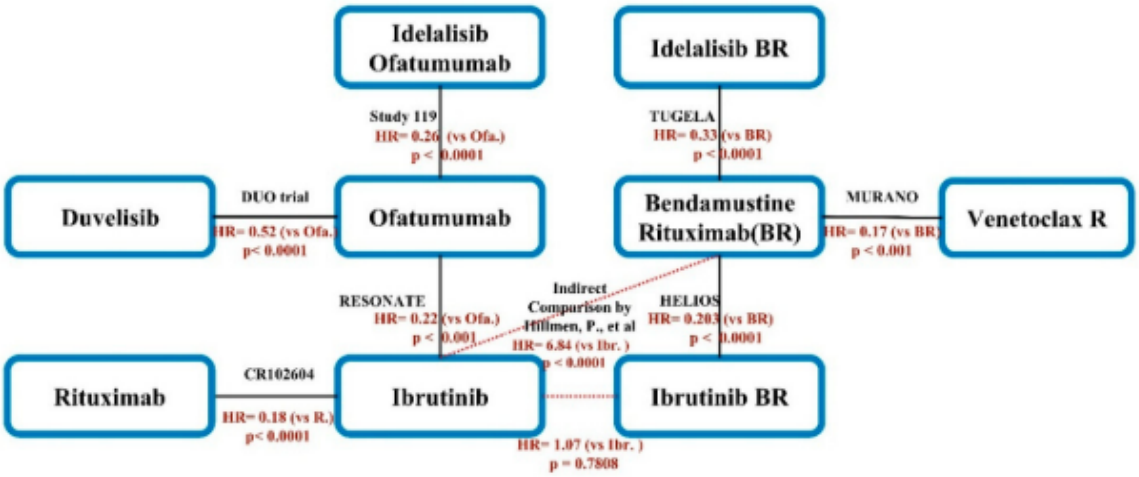


Figure 2. Schematic diagram of the network of evidence used in network meta-analysis (NMA). The black line indicates a direct comparison from RCT. The name of the trial and the published year are noted in black. The hazard ratio of PFS is noted in orange. The red dotted line indicates the individualized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

- PFS: NMA for PFS, in which Ofa was used as the comparator.
  - All treatments were sorted based on their ranking and accompanied by the HR with the 95% CI versus Ofa. With the exception of conventional BR and R, all newly developed novel-targeted-agent–based therapies were significantly more effective than Ofa and reduced the risk of progression or death by more than 48%. In the analysis of overall PFS, Ibr and VR were more effective than the other treatments for patients with R/R CLL. Both of these treatments resulted in a more favorable HR than did Ofa (Ibr: HR, 0.10; 95% CI, 0.07–0.14; VR: HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.21). In other words, treatments with Ibr or VR reduced the risk of disease progression or death by 90% compared to conventional Ofa. Furthermore, the SUCRA value of Ibr was 0.92, showing that the cumulative ranking probability of being the best treatment option

in the network analysis was 92%. VR had an approximate SUCRA value of 0.90, a 90% chance of being the best treatment option.

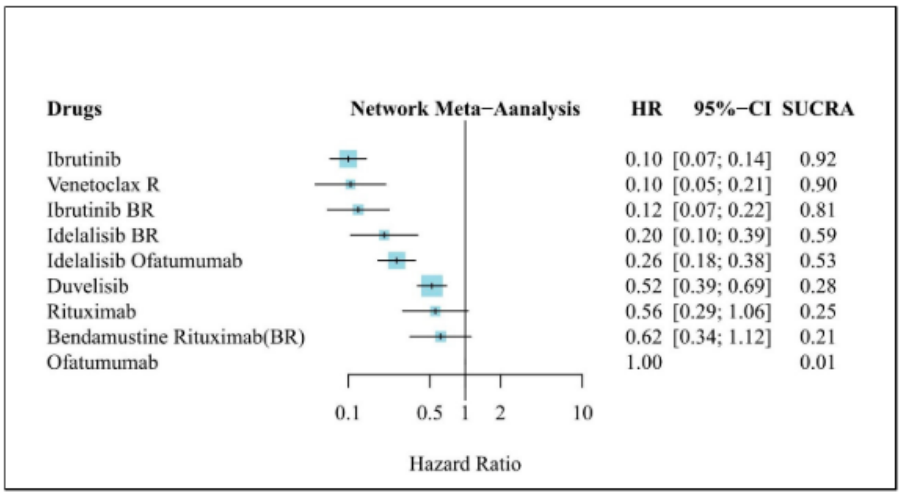


Figure 3. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

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

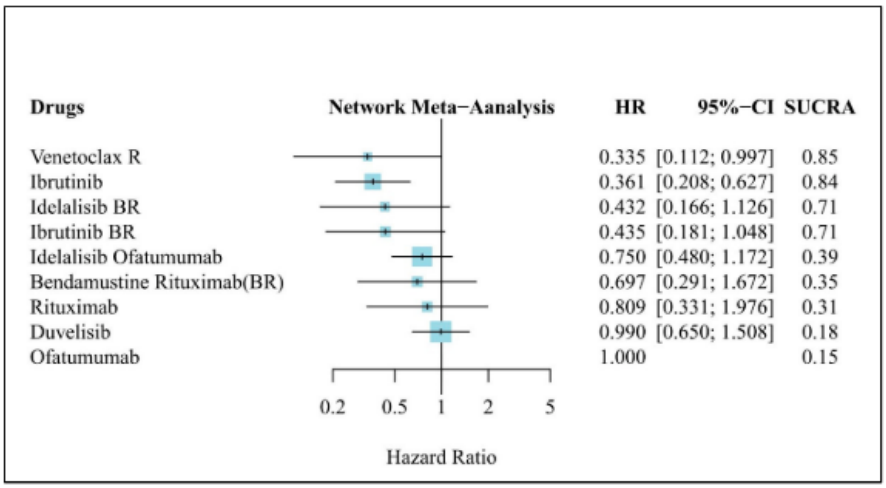


Figure 4. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of OS in R/R CLL. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine + Rituximab, R: Rituximab.

- PFS in Patients without del(17p)):
  - All of the seven RCTs reported HRs of PFS in del(17p) patients (total, 2021 patients).

- Six of nine treatments resulted in significantly higher PFS than did Ofa. Ibr was ranked as the most effective treatment (HR, 0.09; 95% CI, 0.06–0.15), with a SUCRA value of 0.92. VR treatment was the second-best option based on the SUCRA value (HR, 0.10; 95% CI, 0.05–0.23; SUCRA, 0.87). However, the HR versus Ofa was similar between VR and Ibr in this subgroup analysis of patients with del(17p). This result is consistent with that of the PFS analysis.

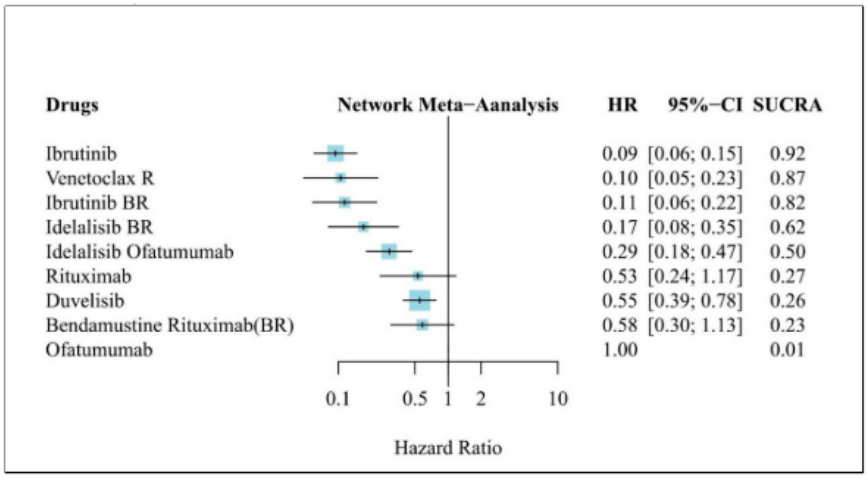


Figure 5. Network meta-analysis results of treatment efficacy in refractory/relapse (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): Forest plot of PFS in R/R CLL patients without del(17p) mutation. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, SUCRA: Surface under the cumulative ranking curve, BR: Bendamustine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

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

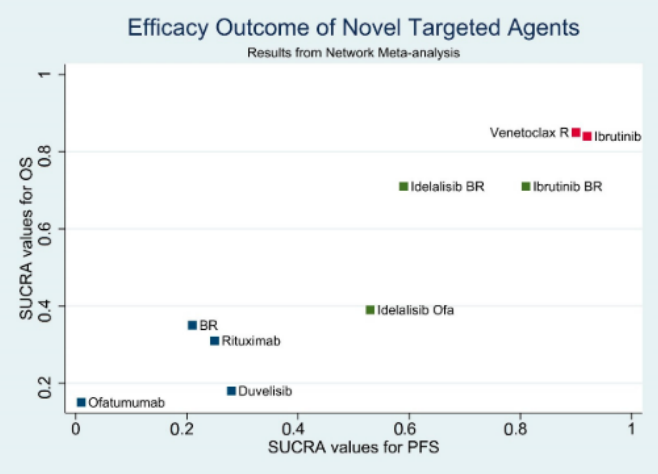


Figure 6. Efficacy outcomes for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in network meta-analysis: Scatter plot. Data are reported by SUCRA values from the results of our network meta-analysis. X-axis, SUCRA values for PFS. Y-axis, SUCRA values for OS. Red nodes indicate the most effective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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Puła A et al., 2018 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with relapsed or refractory CLL

Intervention/Komparator:

- Ibrutinib vs. Idelalisib

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane’s Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

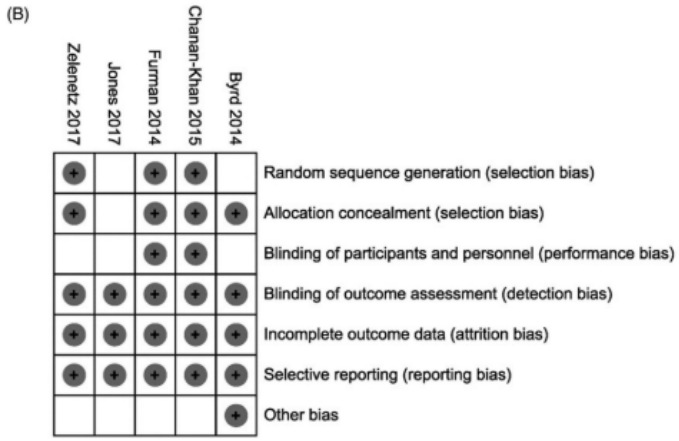


Figure 1. (A) Flowcharts presenting the pipeline of the search and data extraction. Five databases were reviewed separately for both regimens, and a total of five clinical trials were found to be eligible for analysis. Those were provided with a corresponding ClincialTrails.gov identifier and acronym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

Studienergebnisse:

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

idelalisib in Caucasians. Specific subgroups presented varied degrees of statistical heterogeneity

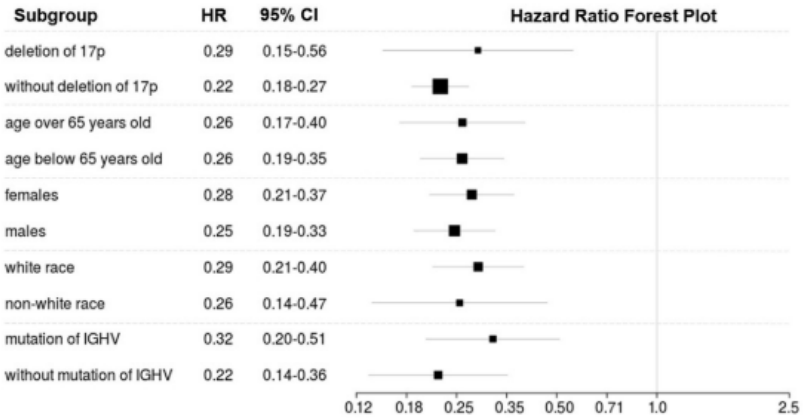


Figure 3. The first plot of random-effect model pooled HRs in the meta-analysis of PFS of clinical subgroups. The application of BCR inhibitors demonstrates significantly improved PFS among all clinical subgroups with no apparent difference between contrary features. Although del17p and mutated IGVH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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.4 Leitlinien

AWMF, 2018 [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: 2017

LoE/GoR

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

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

Qualität de 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

Krankheitsrezidiv und refraktäre Erkrankung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Stellenwert der Stammzelltransplantation bei CLL

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

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

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

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

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

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

Supportivtherapie und palliative Maßnahmen

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

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

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

(...)

Schuh AH et al., 2018 [11].

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	• 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 *Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels
Increase grade if	• Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

GoR

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

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

Recommendations

Management of relapsed or refractory CLL

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

The role of allogeneic stem cell transplantation

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

Supportive care in CLL

- All patients with CLL should be offered seasonal Influenza vaccination.
- All patients with CLL should be offered pneumococcal vaccination in the form of pneumococcal conjugate vaccine (PCV13 or Prenvar 13) followed by pneumococcal

polysaccharide vaccine (PPV23 or Pneumovax), at least two months later (UK Department of Health Guidance).

- Assessment of response to pneumococcal vaccination is indicated in all patients with symptomatic secondary immunodeficiency to accelerate access to immunoglobulin replacement therapy (GRADE IV).
- Patients with reduced IgG (<5 g/l) and recurrent infections who have failed a 3-month trial of broad spectrum prophylactic antibiotic (according to local antimicrobiobial protocols) should be offered immunoglobulin replacement therapy (GRADE IV).
- Prophylactic cotrimoxazole or nebulised pentamidine can reduce the risk of Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) in patients receiving treatment for relapsed CLL while prophylactic aciclovir may reduce risk of herpes zoster reactivation (GRADE IV).

Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2019 [1].

Chronic lymphocytic leukemia.

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	• small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	• prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	• retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (*note:* could be level III, based on size of population, methods)
V	• studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Recommendations

Second and Subsequent Line Treatment Options:

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

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

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

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

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

6. Allogeneic stem cell transplantation (HSCT) should be considered for fit patients who are younger than 70 years of age, require treatment and, have progressed on a targeted therapy or who have Richter's transformation with remission to the aggressive lymphoma.

Allogeneic stem cell transplantation may be delayed in patients achieving responses to ibrutinib or idelalisib + rituximab; however HLA typing should be performed to identify a possible transplant donor. High risk features that should prompt earlier consideration of HSCT include patients who have had ≥ 3 prior lines of therapy and those with complex karyotypes by conventional cytogenetics.

Follow-up and Supportive Care:

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021) am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]
2	(cll OR sll):ti,ab,kw
3	(chronic OR "b cell"):ti,ab,kw
4	(lymphocytic OR lymphoid OR lymphatic OR lymphoblastic OR lymphoplasmacytoid):ti,ab,kw
5	(leu*mia*):ti,ab,kw
6	#3 AND #4 AND #5
7	("B-lymphocytic" AND leu*mia*):ti,ab,kw
8	(("Low-grade" OR disrupt*) AND "b-cell" AND malignan*):ti,ab,kw
9	(lymphoma* AND (Lymphocytic OR Lymphoplasmacytoid OR small OR "small cell")):ti,ab,kw
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date Between Mar 2016 and Mar 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.03.2021

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

#	Suchfrage
	technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.03.2021

#	Suchfrage
1	"Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[mh]
2	cll[tiab] OR sll[tiab]
3	(chronic[tiab]) OR "b-cell"[tiab]
4	lymphocytic[tiab] OR lymphoid[tiab] OR lymphatic[tiab] OR lymphoblastic[tiab] OR lymphoplasmacytoid[tiab]
5	leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab]
6	#3 AND #4 AND #5
7	B-lymphocytic[tiab] AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR leucemia*[tiab] OR leucaemia*[tiab])
8	(Low-grade[ti] OR disrupt*[ti]) AND ("B-cell"[ti] AND Malignan*[ti])
9	Lymphoma*[ti] AND (Lymphocytic[tiab] OR Lymphoplasmacytoid[tiab] OR small[ti] OR small-cell[tiab])

#	Suchfrage
10	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Chronic lymphocytic leukemia [online]. 08.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-007 Version 6). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe007-cll.pdf.

2. **Chen PH, Ho CL, Lin C, Wu YY, Huang TC, Tu YK, et al.** Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Med 2019;8(5):737.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Acalabrutinib (chronische lymphatische Leukämie, nach mindestens 1 Vorbehandlung) vom 5. August 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4963/2021-08-05_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-594.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 16. Mai 2019 - Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-419/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_D-415.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 16. Mai 2019 - Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-418/2019-05-16_Geltende-Fassung_Venetoclax_nAWG_D-414.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei CLL) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-265/2017-03-16_Geltende-Fassung_Ibrutinib_nAWG_D-262.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 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idealisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.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 21. Juli 2016 - Ibrutinib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 22.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-215/2016-07-21_Geltende-Fassung_Ibrutinib_D-212.pdf.

9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL): S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-032OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 22.03.2021]. URL:

https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/CLL/LL_CLL_Langversion_1.0.pdf.

10. **Pula A, Stawiski K, Braun M, Iskierka-Jazdzewska E, Robak T.** Efficacy and safety of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Leuk Lymphoma 2018;59(5):1084-1094.

11. **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.

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

2021-B-104-z

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Treatment of adult patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL) after at least two prior therapies

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) ist klinisch und biologisch heterogen. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 70 und 75 Jahren, mit einer großen Altersspannbreite. Der Standard der Erstlinientherapie hat sich in den letzten Jahren geändert. Das beeinflusst auch die nachfolgenden Therapien.

Die Auswahl der Therapie nach einer Vorbehandlung hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patient*innen vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation oder ein komplexer Karyotyp.

Das gilt auch für die Behandlung nach ≥2 Vortherapien. In der Versorgung findet hier eine genaue Beschreibung der Behandlungskonstellationen statt, z. B. Therapieversagen unter oder nach BTK-Inhibitoren, unter oder nach Venetoclax, unter oder nach Chemotherapie.

Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der o. g. Faktoren. Bei fitten Patient*innen mit ungünstigen prognostischen Faktoren ist auch die allogene Stammzelltransplantation eine Option.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten, umfassenderen Stellungnahme zur Behandlung der rezidivierten / refraktären CLL nicht geändert. Allerdings halten wir bei einer Beratung bezüglich eines Verfahrens der frühen Nutzenbewertung bei der CLL nach ≥2 Vortherapien derzeit eine genauere Beschreibung der Behandlungskonstellation für erforderlich, siehe Zusammenhang.

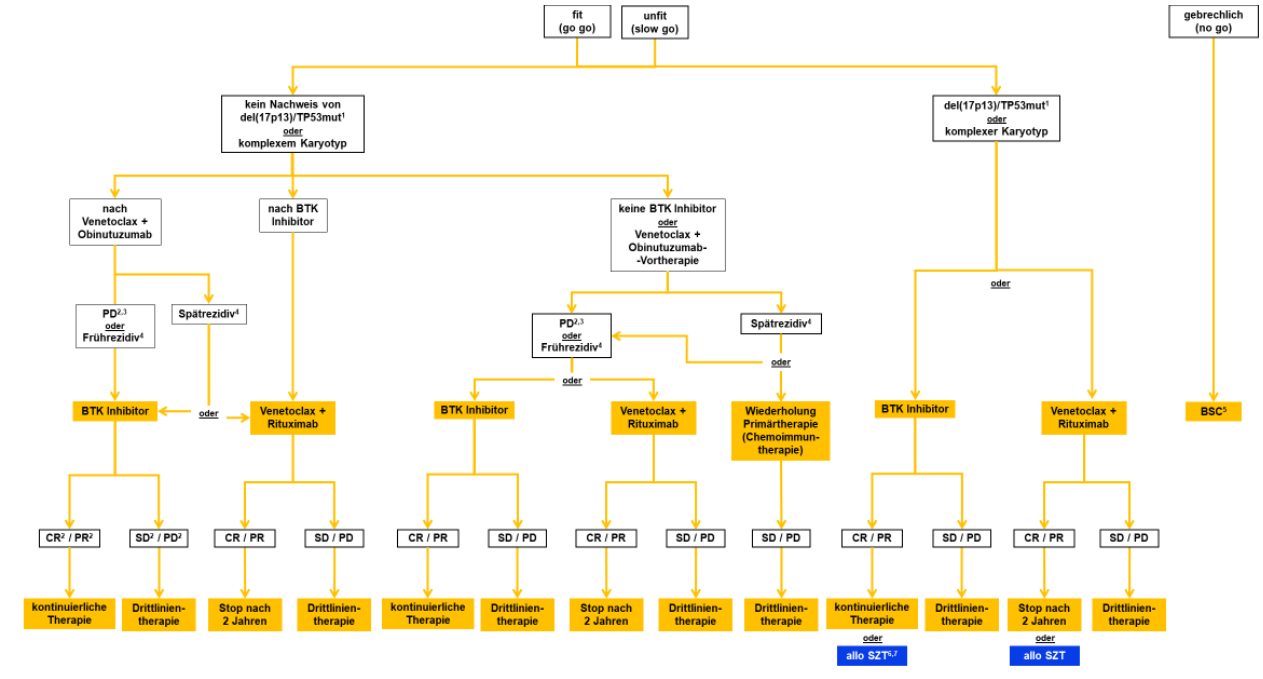
Stand des Wissens

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

1. Onkopedia Leitlinie [1]
2. S3 Leitlinie [2]

Die Auswahl der Rezidivtherapie hängt von mehreren, individuellen Faktoren ab. Dies sind neben Alter und Komorbidität des Patient*innen vor allem klinische Parameter wie die Art der Primärtherapie, die damit erreichte Remissionsdauer und gegenüber der Erstdiagnose veränderte biologische Eigenschaften der CLL, z. B. der Nachweis von del(17p13) bzw. *TP53*-Mutation. Nach Therapie mit kovalent bindenden BTKi oder BCL2 Inhibitoren können spezifische Resistenzmutationen (in *BTK*, *PLCG2* bzw. *BCL2*) auftreten, deren Vorhandensein die Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt. Ein Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. Wenn immer möglich, soll die Therapie im Rahmen klinischer Studien erfolgen.

Abbildung 1: Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktärität [2]



palliativer Therapieansatz; kurativer Therapieansatz;

[1] zur Methodik siehe Kapitel 5.2. Diagnostik; [2] Progress oder Frührezidiv (innerhalb von 12-18 Monaten) sind häufig durch Richter-Transformation bedingt, und sollten mittels PET-CT und Histologie untersucht werden; [3] CR – komplette Remission, PD – Progress; PR – partielle Remission; SD – stabile Erkrankung: nach den Kriterien des IWCLL 2018 wird eine stabile Erkrankung als Therapieversagen gewertet; die Anwendung dieser formalen Einteilung und die damit verbundene Entscheidung zum Therapiewechsel

ist individuell zu treffen; [4] empfohlen wird eine Orientierung an der mittleren Remissionsdauer; [5] BSC – Best Supportive Care; [6] Allo SZT – allogene Stammzelltransplantation, [7] nur bei fitten Patient*innen;

Standard bei Patient*innen mit rezidivierter/refraktärer CLL nach Erstlinientherapie mit einem kovalent bindenden BTK-Inhibitor ist die Gabe von Venetoclax in Kombination mit Rituximab. Hintergrund sind die Ergebnisse der MURANO-Studie. Bei Patient*innen ab dem ersten Rezidiv führte Venetoclax/Rituximab gegenüber Bendamustin/Rituximab zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,16; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,50; Median nicht erreicht), zu einer Erhöhung der Rate hämatologischer Remissionen sowie von MRD-Negativität [3].

Zur Wirksamkeit von Venetoclax bei Patient*innen mit rezidivierter oder refraktärer CLL und Nachweis einer del(17p13) bzw. einer *TP53*-Mutation nach Vorbehandlung mit einem BTKI-Inhibitor liegen Daten einer einarmigen Studie vor. Hier führte Venetoclax als Monotherapie zu einer Remissionsrate von 79% [4, 5].

Kohortenstudien zeigen inzwischen, dass der Einsatz von BTK-Inhibitoren nach BCL2-Inhibitoren ebenfalls zu hohen Remissionsraten führen [6, 7].

Zur Vollständigkeit der Diskussion über therapeutische Alternativen nennen wir auch den PI3Kdelta-Inhibitor Idelalisib. Dieser führte in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie bei Patient*innen mit rezidivierter CLL und Komorbidität ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,15; Median nicht erreicht) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,22; Median nicht erreicht) [8], ebenso in der Kombination Idelalisib/Ofatumumab gegenüber einer Ofatumumab-Monotherapie [9]. Da Ofatumumab Anfang 2019 vom deutschen Markt genommen wurde, ist diese Option nicht in den Therapiealgorithmus von Abbildung 1 aufgenommen. In drei randomisierten, bisher nicht publizierten Idelalisib-Studien zur Erstlinientherapie der CLL und zur Therapie rezidivierter indolenter Non-Hodgkin-Lymphome wurde eine erhöhte Todesfallrate in den Idelalisib-Kombinationsarmen beobachtet. Es wird deshalb jetzt bei allen Patient*innen eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* sowie eine regelmäßige Kontrolle auf Entzündungszeichen, insbesondere hinsichtlich einer CMV-Virämie, empfohlen.

Bei Patient*innen nach Vorbehandlung mit einem kovalent bindenden BTKi stellt die Kombination Venetoclax/Rituximab aufgrund der hohen Effektivität und der limitierten Therapiedauer (2 Jahre) den präferierten Therapiestandard ab der Zweitlinientherapie unabhängig von Risikofaktoren (TP53-Aberration) und Fitness dar. Für Patient*innen, deren Vortherapie mit einem BTKi aufgrund von Unverträglichkeit oder planmäßig ohne Progress beendet wurde, kann die Rezidivtherapie mit einem anderen BTKi eine gute Option darstellen.

Die allogene Stammzelltransplantation ist eine Option bei Hochrisiko-Patient*innen [10].

Bei Patient*innen mit Transformation der CLL in ein aggressives Non-Hodgkin Lymphom im Sinne einer Richter-Transformation kann eine Chemoimmuntherapie auf der Basis von R-CHOP durchgeführt werden. Bei biologisch jungen Patient*innen wird eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation empfohlen, insbesondere wenn NHL und CLL klonal verwandt sind (kein unabhängiges Zweitlymphom). Bei fehlender Eignung für eine allogene Transplantation kann stattdessen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden [11]. Bei Kontraindikationen gegen eine allogene Stammzelltransplantation kann außerdem eine Immuntherapie mit Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren erwogen werden [12]. Bei Patient*innen mit Transformation in ein Hodgkin Lymphom kann eine Chemotherapie wie bei primärem Hodgkin Lymphom durchgeführt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „*erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mind. zwei vorangegangenen Therapien*“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in dem oben dargestellten Algorithmus und in einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.

Referenzen

1. Wendtner C et al.: Chronische lymphatische Leukämie, September 2020. http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie
2. S3 Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), 2018. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-032OL.html
3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 378:1107-1120, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976
4. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al.: Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 17:768-778, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5
5. Stilgenbauer S, Eichhorst BF, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17 deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. J Clin Oncol 36:1973-1980, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6840
6. Lin VS, Lew TE, Handunnetti SM et al.: BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood 135:2266-2070, 2020. DOI: 10.1182/blood.2020004782
7. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R et al.: Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. Clin Cancer Res 26:3589-3596, 2020. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3815
8. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 370:997-1007, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1315226
9. Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab of previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Haematol 4;e114-e126, 2017. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30019-4.
10. Kater AP et al.: MURANO trial, personal communication, 2020
11. Dreger P, Ghia P, Schetelig J et al. for the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. Blood 132:892-902, 2018. DOI: 10.1182/blood-2018-01-826008
12. Ding W, Dong H, Call TG et al.: PD-1 Blockade with Pembrolizumab (MK-3475) in Relapsed/Refractory CLL Including Richter Transformation: An Early Efficacy Report from a Phase 2 Trial (MC1485). American Society for Hematology (ASH) Annual Meeting: Abstract 834, 2016. https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper84816.html