



**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: 2023-B-276-z Zanubrutinib

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

**Zanubrutinib
[rezidiertes/refraktäres folliculäres Lymphom]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und folliculärer Lymphome Grad 3B.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Strahlentherapie - Allogene und autologe Stammzelltransplantation
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 01. Dezember 2022) - Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022) - Obinutuzumab (Beschluss vom 04.11.2021) - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 28.10.2022):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmazytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zanubrutinib L01EL03 Brukinsa	zugelassenes Anwendungsgebiet: Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) indiziert, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben.
Antineoplastische Arzneimittel	
Bendamustin L01AA09 generisch	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.
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Carmustin L01AD01 Carmustin Obvius	Als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff): - Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Das Arzneimittel ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Cytarabin L01BC01 generisch</p>	<p>Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter <p>Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
<p>Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®</p>	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin-Lymphome
<p>Etoposid L01CB01 generisch</p>	<p>Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</p>
<p>Methotrexat L01BA01 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
<p>Mitoxantron L01DB07 generisch</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.</p>
<p>Trofosamid L01AA07 Ixoten</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 generisch</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
<p>Vincristin L01CA02 generisch</p>	<p>Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 generisch	Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom:

PI3K-Inhibitoren

Idelalisib L01EM01 Zydelig	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Duvelisib L01EM04 Copiktra	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: - folliculärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Immunstimulanzien

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon-A ¹	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA	Follikuläre Lymphome: Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.
Immunmodulatoren	
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Follikuläres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a).
Monoklonale Antikörper	
Mosunetuzumab L01FX24 Lunsumio®	Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben
Obinutuzumab L01FA03 Gazyvaro	Follikuläres Lymphom (FL) Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
Rituximab L01FA01 MabThera	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.

Radiotherapeutika

¹ Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven folliculären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.
CAR-T-Zellen	
Tisagenlecleucel L01XX71 Kymriah	Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktären folliculärem B-Zell-Lymphom der Grade 1 bis 3a nach zwei oder mehr Vortherapien.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-276-z (Zanubrutinib)

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel
Bearbeitet von: Abteilung Fachberatung Medizin
Datum: 15. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 Cochrane Reviews.....	7
3.2 Systematische Reviews.....	8
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	42
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

AE	Unerwünschtes Ereignis
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
BEAM	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CCO	Cancer Care Ontario
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CI	Konfidenzintervall
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CMA	Canadian Medical Association
CMV	Cytomegalovirus
CR	Komplette Remission
CRu	Komplette Remission, unbestätigt
CT	Computertomographie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLI	Donorlymphozyten-Infusion
DSG	Disease Site Group
EBMT	Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Ereignisfreies Überleben
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung
FL	Folikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt
Gy	Gray
HDT	Hochdosistherapie
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
H&P	History and Physical Examination
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISRT	Involved Site-Strahlentherapie
LDH	Lactatdehydrogenase
LoE	Level of Evidence
MAC	Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid
MCL	Mantelzelllymphom
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MZL	Maginalzonenlymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NR	Non-Response
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalität
OR	Gesamtansprechen
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PET	Positronenemissionstomographie
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PJP	Pneumocystis jirovecii-Pneumonie
POD24	Progress innerhalb von 24 Monaten
PR	Partielle Remission
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-FM	Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RIC	intensitätsreduzierte Konditionierung

RIT	Radioimmuntherapie
R-MCP	Rituximab, Mitoxantron, Chloambucil, Prednison
RR	Relatives Risiko
SAGE	Standards and Guidelines Evidence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TBI	Ganzkörperbestrahlung
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Zeit bis zur Progression
VZV	Varicella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *follikuläres Lymphom (FL)* und *T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 22.10.2021 durchgeführt, die folgende am 17.05.2022 und am 12.12.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 678 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 vier Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [1].

Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

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:

- Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit dem Suchbegriff 'lymphoma' nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.
- Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

LoE

Tabelle 1: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

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.	⊕⊖⊖⊖

GoR

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade

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

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

11. Therapie des Rezidivs

11.1 Chemoimmuntherapie

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ low	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemoimmuntherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responserate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6,4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung 11.6..

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab

und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responderate von 96 % mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76 % (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z. B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv, sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z. B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vortherapiert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m²) im wöchentlichen Abstand eine Responderate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responderate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responderate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375 mg/m²) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375 mg/m² in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben

⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet	Progressionsfreies Überleben Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechrate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 % damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14,1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechrate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6,7 Monate) erreicht [299].

11.2. Neue Substanzen

11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrate in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung

sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. <i>Cave: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ moderate	Leonard 2015 [305] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim folliculären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit folliculärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 % komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidivierten folliculären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit folliculärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib ⊕⊕⊕⊖ low ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ low	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper Nicht berichtet ⊕⊖⊖⊖ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	Lesokhin 2016 [311] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K-Inhibitoren an Patienten mit folliculärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responderate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40,1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22,5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidierten und refraktären folliculären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3 in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim folliculären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidiertem folliculärem Lymphom eine moderate Ansprechrates (OR 20,9 %, CR 10,9 %), das progressionsfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit folliculären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betragen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die

Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim follikulären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten follikulären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responserate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responseraten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination.

Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

Checkpoint-Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht angezeigt. Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauernd waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer früheren Analyse der Daten wurde eine Ansprechrate von 80 % beobachtet [311, 318].

11.3. Erhaltungstherapie

11.3.1. Rituximab

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmigen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375 mg/m² alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (Median 51,5 gegen 14,9 Monate, HR 0,40; p<0,001). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (Median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab, HR 0,55; p<0,001) und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % vs 2,4 %; p=0,01).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungssarm ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; p=0,02.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00). Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiviertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiviert ist.

11.3.2. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rituximab-refraktärem folliculärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat. <i>Cave: Zulassung von Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i>
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low Nicht berichtet ⊕⊖⊖⊖ very low	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiviertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein folliculäres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57, 95 % CI 0,44-0,73; $p < 0,001$) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; $p = 0,027$). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

11.4. Strahlentherapie

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebiets und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen

(off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten.

Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

11.5. Autologe Transplantation

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissionstiefe und damit der Krankheitskontrolle und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten folliculären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab-Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purgung), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend und gestützt von einer Konsensusempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.
- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.

- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

Patientenselektion

Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert sich für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

Stammzellpräparat

Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

Hochdosisregime

Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim folliculären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>Cave: Off-label use Rituximab</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Pettengell 2013 [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines folliculären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 % CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 % CI 51-67 %; p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT existieren bislang nicht.

11.6. Allogene Transplantation

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim folliculären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das folliculäre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerte) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim folliculären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit folliculärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des folliculären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim folliculären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354]. Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines folliculären Lymphoms in Betracht gezogen werden.
GRADE ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊕⊖⊖ low ⊕⊖⊖⊖ very low ⊕⊕⊖⊖ low	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationsspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

Krankheitsspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim folliculären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim folliculären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des folliculären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

Patientenspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim folliculären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären folliculären Lymphom 5-

Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine folliculäre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemosensitivem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemorefraktärem folliculärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

Obwohl das folliculäre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist, ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim folliculären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten, der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim folliculären Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensitiver Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim folliculären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Spender sollten HLA-identen Familienspender bevorzugt werden und, im Falle von deren Nichtverfügbarkeit, HLA-identen (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-identen Familienspender auch beim follikulären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim follikulären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt.

Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.
- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma

- (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.
- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshtna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:15_suppl:7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruwilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeschna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naive patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.
- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.
- [321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.

- [328] le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.
- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous hematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.
- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.

- [347] Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.
- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age ≥ 40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immunogenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfane-Dabajia MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
- [367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation

for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.

[368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

Prisca A et al., 2017 [4].

Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: a practice guideline

Zielsetzung

[...] to systematically review and update the literature on rituximab in lymphoma and CLL given many recent publications and updates, and provide evidence-based consensus guidelines for its rational use.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Unklar, ob Patientenvertretungen in die Leitlinienerstellung einbezogen wurden;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur dargelegt, Datenextraktion von Qualitätskriterien erwähnt, aber unklar, ob eine Qualitätsbewertung der Primärstudien erfolgte;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen;
- Weder Gültigkeit noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

This evidentiary base is composed of three parts: the evidentiary base of Version 2, the results of the updated search executed in March 2012 and the content of a further update executed in October 2013.

For this update, a search for guidelines was undertaken in the Inventory of Cancer Guidelines (SAGE), the National Guideline Clearing House, the CMA Infobase and on the websites of international guidelines developers such as the National Institute for Clinical Excellence (UK) (NICE), the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN), the Australian National Health and Medical Research Council and the New Zealand Guidelines Group.

The literature was systematically searched using MEDLINE (Ovid, March 2006 to October 2013), EMBASE (Ovid, March 2006 to October 2013) and the Cochrane Library (22 October 2013). In addition, abstracts from the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (2006-2013) were searched.

LoE

Keine Angaben

GoR

The working group developed a set of initial recommendations through consideration of the aggregate evidence quality, the potential for bias in the evidence and the probable benefits and harms of rituximab in patients with lymphoma and CLL.

Eine Graduierung der Empfehlungen konnte nicht identifiziert werden.

Empfehlungen

Indolent/Mantle Cell Lymphoma

Patients with relapsed/refractory disease

For previously treated patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL:

- Patients who have not previously received rituximab and who are appropriate candidates for chemotherapy should receive this chemotherapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.
- Patients who have previously received rituximab (including combination rituximab-chemotherapy, rituximab monotherapy, or maintenance rituximab) and who have achieved a response of at least one year's duration from the last rituximab administration and who are appropriate candidates for therapy should receive this therapy in combination with rituximab or as rituximab monotherapy.

Hintergrund

The DSG [...] considered the role of rituximab beyond first-line therapy. Five studies [39-43], represented by nine publications, were included. Three studies had a population of patients with follicular lymphoma or MCL [41-43]; the other two studies included patients with NHL [39, 40]. The recommendation [...] for previously treated rituximab-naive patients is based on the improved survival and time to progression (TTP) observed with the addition of rituximab to fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (FCM) reported by Forstpointner et al. [41] and Dreyling et al. [70], and the improved TTP reported in the study of CHOP ± rituximab by van Oers et al. [42].

The role of rituximab in combination with chemotherapy for patients previously treated with rituximab (alone or in combination) is much less clearly defined. None of the randomised trials included patients who had previously received rituximab. The DSG is unable to offer definitive recommendations where no direct evidence exists, but recognises the need of practitioners and policy-makers for guidance in this situation. The addition of rituximab to chemotherapy in patients beyond first-line treatment is associated with improved TTP and, in one trial, survival. The re-use of therapies that have previously been effective for a given patient is a common strategy when managing patients with indolent lymphomas. Data from trials of rituximab monotherapy suggest that in a selected population of rituximab-sensitive patients, a response rate comparable to that observed in first-line treatment can be observed [65]. Cumulative toxicity from multiple treatments with rituximab is not expected. Based upon these data, and the consensus of the members of the Hematology DSG, the group recommends that patients previously treated with rituximab who remain sensitive to this agent, and who are appropriate candidates, should receive chemotherapy in combination with rituximab. Although no evidence-based definition of rituximab sensitivity exists, the DSG considers relapse 1 year or more after treatment with rituximab to be a reasonable threshold. In addition, the group considered patients who remained stable for 1 year after the last dose of maintenance rituximab to be rituximab-sensitive.

Rituximab maintenance treatment

For patients with indolent histology CD20-positive B-cell lymphomas, excluding SLL, who respond to treatment with combination chemotherapy and/or rituximab, this treatment should be followed by the use of maintenance rituximab.

Hintergrund

Nine RCTs [42,60,63-67,71,72], represented by 22 publications, were included. Six studies had a population of patients with follicular lymphoma [42,61,63,67,71,72], two studies included patients with MCL [60,64] and two studies included patients with NHL or indolent lymphoma [65,66]. The Hainsworth et al. study [65] compared rituximab maintenance with rituximab re-treatment; all the other studies compared rituximab maintenance with observation. Two of the trials had two randomisations, the second of which tested for rituximab maintenance [42,67]. Therefore, depending on the trials' first phase, some patients in rituximab maintenance group had already been exposed to rituximab (all the patients from the PRIMA study [72], the FILML17638 study [63], the Forstpointner et al. study [64]).

Most studies have shown clinically important improvements in disease control and three trials have shown prolongation of survival [64,66,73]. In patients receiving therapy for relapsed follicular lymphoma, there are clear benefits in disease control and survival attained with the use of [maintenance rituximab]. Six studies reported on PFS [42,63,65-67,72]. The meta-analysis showed a pooled hazard ratio for the six RCTs of 0.53 (95% confidence interval 0.47-0.59). The benefit in disease control is preserved even in patients who have received combination chemotherapy that includes rituximab. Following front-line therapy, [maintenance rituximab] has similarly resulted in prolonged PFS and overall survival. However, this strategy has only been studied following combination chemotherapy without rituximab. The DSG believed strongly that the body of evidence to date supports extending the use of [maintenance rituximab] to the front-line setting following chemotherapy with rituximab. The group consensus was influenced by the sizable magnitude of benefit in disease control in this setting and the preservation of this benefit following rituximab-based chemotherapy noted in the relapsed setting. Data are available on the use of maintenance rituximab (MR) following rituximab monotherapy in both front-line and relapsed setting. Based on the improvement in PFS in those trials as well as the consistent benefit of this strategy, the DSG also recommends the use of MR in those patients initially receiving rituximab monotherapy.

Given the inclusion of a number of non-follicular indolent histologies in four of the six trials and the comparable activity of rituximab in follicular lymphoma and other non-follicular indolent histologies, the DSG recommends that data from follicular lymphoma be generalised to these histologies (including marginal zone lymphoma [MZL] and lymphoplasmacytic lymphoma) [...].

Referenzen

[39] Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: a randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(15_suppl):8000.

[40] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.

[41] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hanel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104(10):3064-3071.

[42] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-3301.

[43] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5156-5164.

- [60] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey F, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss group for clinical cancer research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-711.
- [61] Ghielmini ME, Hsu Schmitz S, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Fey M, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma (FL) receiving single agent rituximab at two different schedules in study SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2009;27(no. 15_suppl):8512.
- [63] Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3351-3359.
- [64] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-4008.
- [65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Van Lackey L, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088-1095.
- [66] Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1607-1614.
- [67] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1624-1630.
- [70] Dreyling M, Forstpointner R, Gramatzki M, Böck H, Hänel M, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2006;24(18_suppl):7502.
- [71] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-4423.
- [72] Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(3759):42-51.
- [73] van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-2858.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [3].

B-Cell Lymphomas

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund der Darstellung von Behandlungsmethoden differenziert nach Therapielinie (Zweit-, Dritt- und weitere Folgelinie) wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
(→ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

LoE/GoR

Table 1: NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

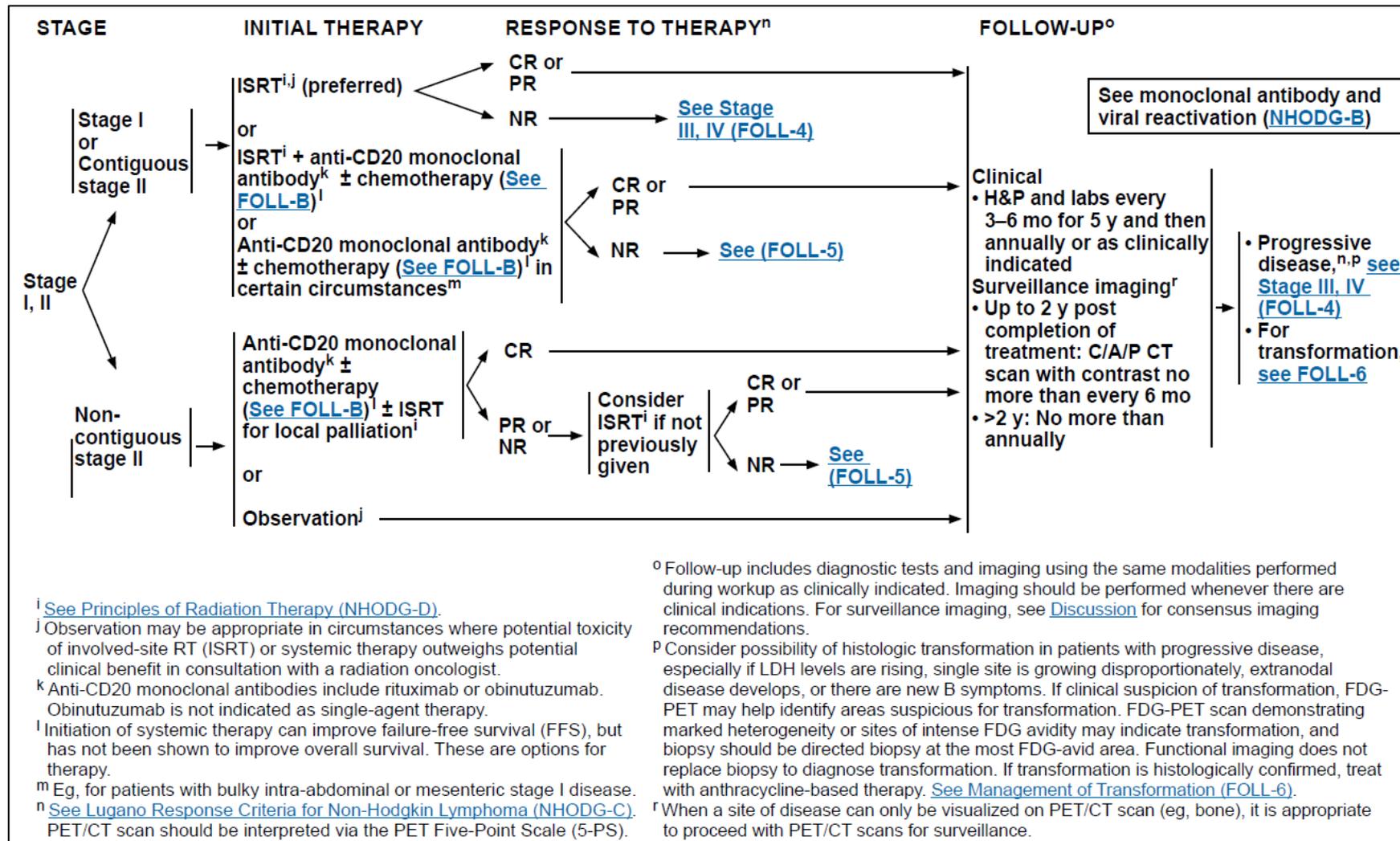
Sonstige methodische Hinweise

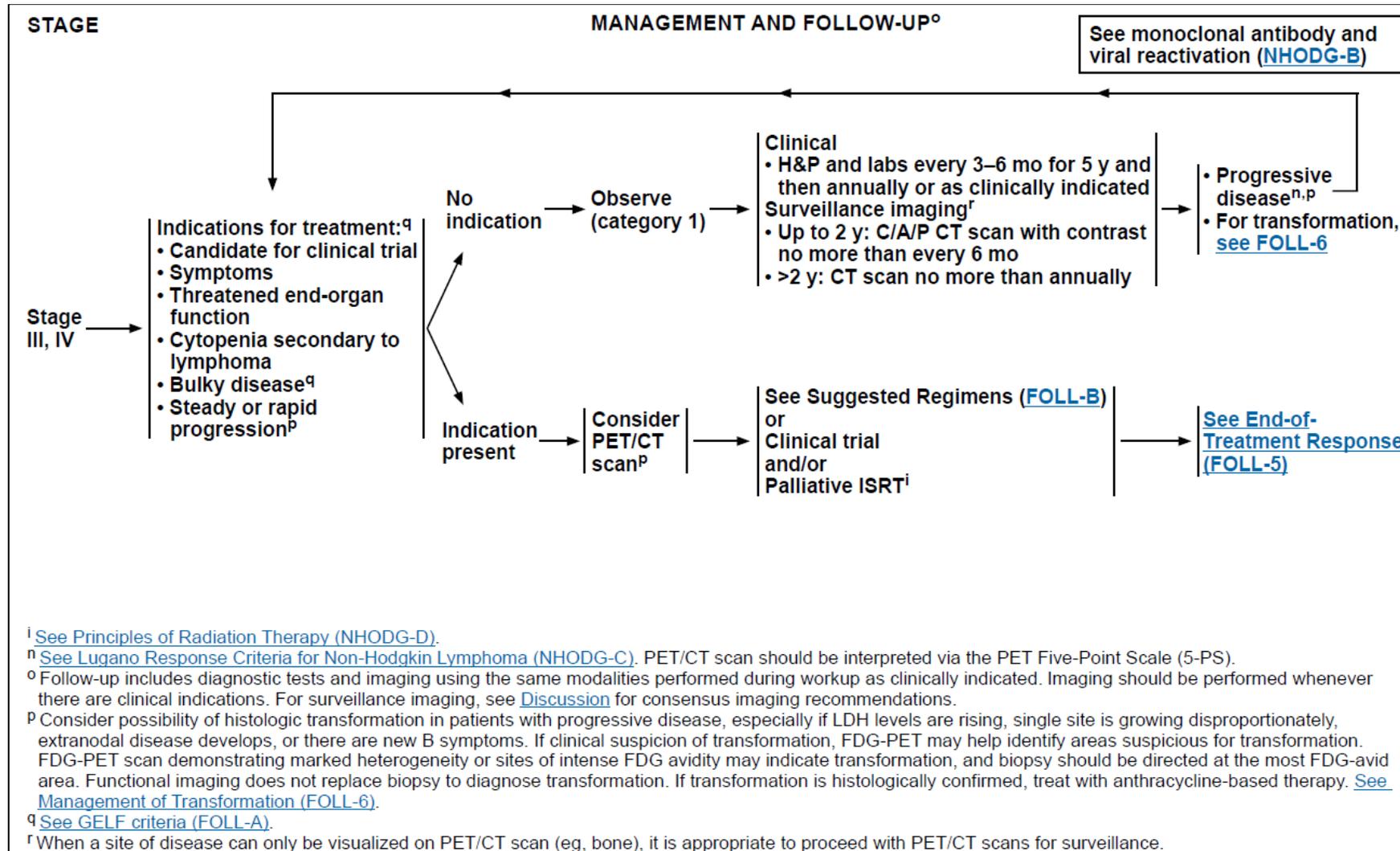
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

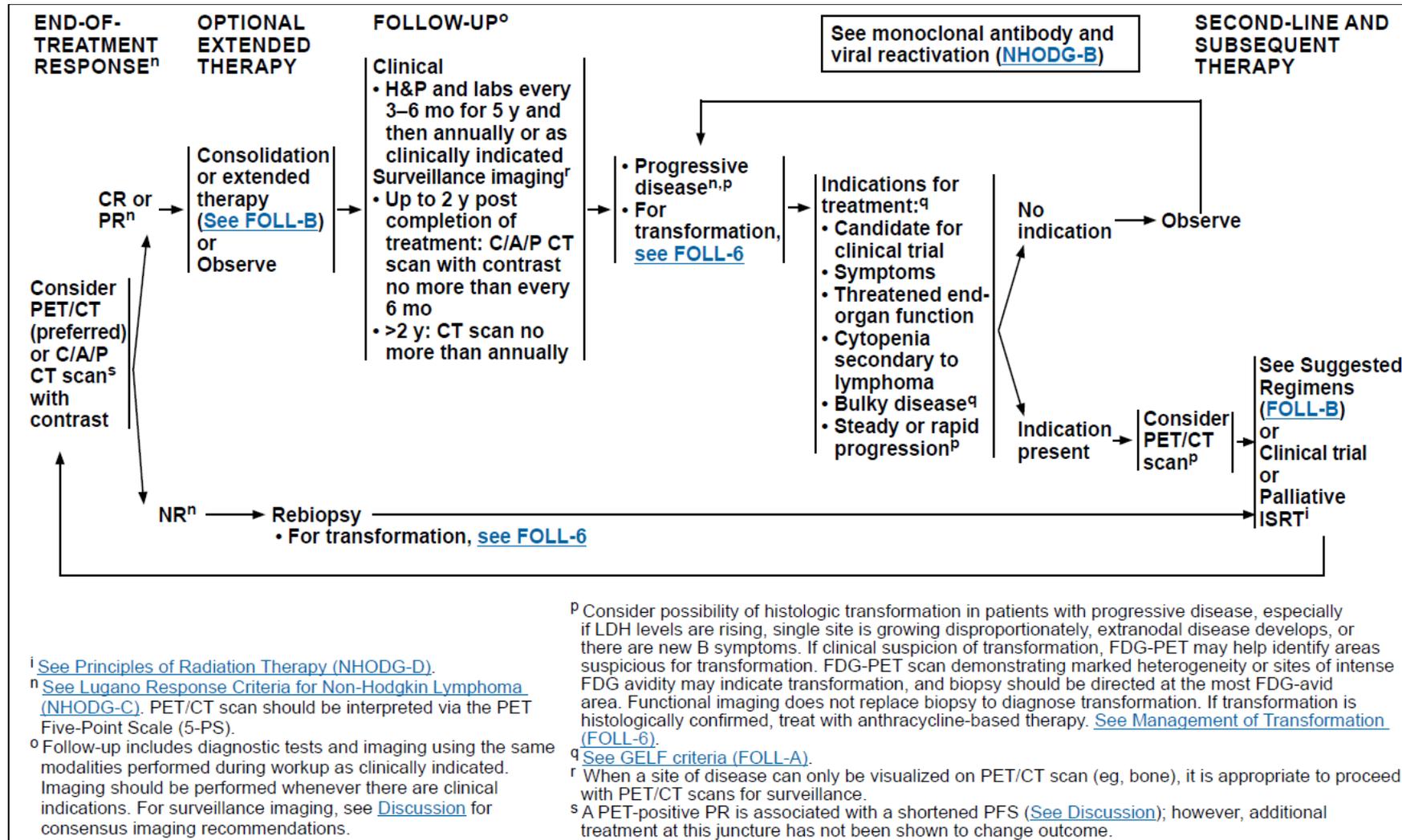
¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet (last updated: September 21, 2021).

Empfehlungen

Follicular Lymphoma (grade 1 – 2)







Suggested Treatment Regimens

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY
<p>Preferred regimens^j (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine^{k,l} + obinutuzumab^m or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) • CHOP + obinutuzumab^m or rituximab • CVP + obinutuzumab^m or rituximab • Lenalidomide + rituximab <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibritumomab tiuxetan^g • Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy) • Lenalidomide + obinutuzumab • Obinutuzumab • Rituximab • See Second-line Therapy for DLBCL (BCEL-C 2 of 5) without regard to transplantability
SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM (if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)
<p>Preferred regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil ± rituximab • Cyclophosphamide ± rituximab • Ibritumomab tiuxetan^g (category 2B)
SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)
<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1) • Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses) <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • High-dose therapy with autologous stem cell rescue • Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

[See Third-Line and Subsequent Therapy \(FOLL-B 3 of 5\)](#)
[See Footnotes on FOLL-B 3 of 5](#)

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY

- PI3K inhibitors
 - ▶ Relapsed/refractory after 2 prior therapies
 - ◊ Copanlisibⁿ
 - ◊ Duvelisibⁿ
 - ◊ Idelalisibⁿ
 - ▶ Relapsed/refractory after 3 prior therapies
 - ◊ Umbralisibⁿ
- EZH2 inhibitor
 - ▶ Tazemetostat
 - ◊ EZH2 mutation positive relapsed/refractory disease after 2 prior therapies
 - ◊ EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options
- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy (only after ≥2 lines of systemic therapy)
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel^o

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM

- Umbralisib (relapsed/refractory after 3 prior therapies)ⁿ

HISTOLOGIC TRANSFORMATION TO DLBCL

- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)^{o,p}
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel
 - ▶ Lisocabtagene maraleucel
 - ▶ Tisagenlecleucel

^a See references for regimens on [FOLL-B 4 of 5](#) and [FOLL-B 5 of 5](#).

^b The choice of therapy requires consideration of many factors, including age, comorbidities, and future treatment possibilities (eg, HDT with ASCR). Therefore, treatment selection is highly individualized.

^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.

^g Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.

^j Generally, a first-line regimen is not repeated.

^k Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; see [NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).

^l In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.

^m The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance. The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy.

ⁿ See [Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

^o See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

^p Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

Referenzen

Zweit- und Folgelinie

Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin

Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081-1093.

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, et al. Long-term efficacy and safety from the copanlisib CHRONOS-1 study in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Blood* 2018; 132:1595.

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, Leppä S, Follows GA, Lenz G, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(35):3898-3905.

Duvelisib

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, Tetreault S, Assouline SE, Mayer J, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37(11):912-922.

Idelalisib

Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102(4):e156-e159.

Lenalidomid (in Kombination mit Rituximab)

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(31):3635-3640.

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5404-5409.

Ibritumomab-Tiuxetan

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.

Rituximab

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-4423.

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, Phillips TJ, Ribrag V, Campbell P, et al. Phase 2 multicenter study of tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood* 2019; 134:123.

Umbralisib

Zinzani PL, Samaniego F, Jurczak W, Ghosh N, Derenzini E, Reeves JA, et al. Umbralisib, the once daily dual inhibitor of PI3K δ and casein kinase-1 ϵ demonstrates clinical activity in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase 2 Global Unity-NHL trial. *Blood* 2020;136:34-35.

Rituximab Erhaltungstherapie

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2853-2858.

Obinutuzumab Erhaltungstherapie

Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma

(GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081-1093.

CAR T-Zell-Therapie

Axicabtagen-Ciloleucelel

Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Primary analysis of Zuma-5: A phase 2 study of Axicabtagene Ciloleucelel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Blood* 2020;136:40-41.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucelel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-2544.

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucelel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(1):31-42.

Lisocabtagene Maraleucelel

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucelel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396(10254):839-852.

Tisagenlecleucelel

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucelel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2022) am 12.12.2022

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCl OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	{OR #6, #9-#11}
13	#12 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])

#	Suchfrage
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) 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]))))))))
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*)
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) 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>)
13	((#12) AND ("2017/12/01"[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]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.12.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

- *National Cancer Institute (NCI)*
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Folikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Folikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
4. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017;29(1):e13-e28.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-276-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	30. November 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<i>Hinweis: Der Text wurde in freier Form verfasst, weil zusätzliche Fragen beantwortet werden.</i>
Bei einem Rezidiv eines follikulären Lymphoms (FL) sollte zunächst eine Lymphknotenbiopsie oder (wenn ohne Komplikationen gut möglich) eine Lymphknotenexstirpation erfolgen. Diese Untersuchung ist aus vielen Gründen sinnvoll. Sie dient dazu: <ul style="list-style-type: none"> ➤ den erneuten Nachweis der Grunderkrankung (FL) in der gleichen histologischen Ausprägung zu erbringen; ➤ weitere molekulare und molekulargenetische Eigenschaften des FL zu sichern; ➤ die nicht seltene Transformation in ein aggressives Lymphom (ein FL Grad 3 oder ein DLBCL) zu erkennen; ➤ ein „composite lymphoma“ als die gleichzeitige Existenz verschiedener (niedrig- oder hochmaligner Entitäten auszuschließen);

- nachzuweisen, ob CD20 oder andere therapeutische Targets im Lymphomgewebe nachgewiesen werden können (intensiv mit CD20-MAB vorbehandelte FL können CD20-negativ sein).

Alle diese am Rezidivgewebe gewonnenen Informationen sind deshalb von Bedeutung, weil sie in Veränderungen in der Lymphomtherapie resultieren (z. B. der Verzicht auf Rituximab auf ein im Rezidiv CD20-negatives FL).

Wie bei der Erstlinienbehandlung wird erst beim Auftreten krankheitsbedingter Beschwerden oder (auch bei noch asymptomatischen Patienten) bei unmittelbar bevorstehenden schweren Gesundheitsstörungen – etwa durch ein Bulk-Lymphom in der Leberpforte oder im Mesenterium oder im Bereich der Harnleiter – therapiert (1, 2).

Falls eine Therapieindikation besteht, wird als nächstes der Allgemeinzustand (ECOG) und die Organfunktion geprüft, um zu entscheiden, welche Therapieplattform für den Patienten geeignet ist. Bei schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3–4) kommen eine Behandlung mit Rituximab als Monotherapie, die Kombination aus Rituximab + Lenalidomid, die Gabe von Chlorambucil oder (bei sehr alten, fragilen oder komorbiden Patienten) eine rein supportive Therapie (Best Supportive Care, BSC) in Betracht.

Bei fitten Patienten, unabhängig vom Alter, sind verschiedene Therapieoptionen gegeben: Falls der Patient weiterhin CD20 auf seinen Lymphomzellen exprimiert, ist Mosunetuzumab eine Therapieoption, weiterhin CD19-spezifische CAR-T-Zellen, in diesem Fall Tisagenlecleucel sowie für fitte Patienten bis zu einem Alter von ca. 65 Jahren eine allogene Stammzelltransplantation. Weitere Therapieoptionen sind Rituximab + Lenalidomid oder eine Chemoimmuntherapie, bestehend aus Rituximab + CHOP, Rituximab + Bendamustin, Rituximab + CVP oder die Kombination aus Obinutuzumab mit den genannten Chemotherapie-Komponenten. Hier ist zu berücksichtigen, welche Vortherapien der Patient erhalten hat und ob es sich um eine potenziell chemorefraktäre Erkrankung handelt.

Konkret hängt die Entscheidung für oder gegen eine dieser verschiedenen Behandlungen von den folgenden Faktoren ab:

- zeitlicher Abstand zur Erstdiagnose (POD24 – Progression of Disease within 24 months);
- zeitlicher Abstand vom Ende der letzten Therapie bis zum Auftreten des aktuellen Rezidivs (Remissionsdauer);
- Zahl und Art (Intensität) der vorangegangenen Behandlungen;
- Verträglichkeit beziehungsweise Nebenwirkungen der bisherigen hämatologischen Behandlungen (insbesondere Schädigung des Knochenmarks, immunologische Defekte, sekundäre Infektionen und – etwa kardiale und neurologische – Organtoxizität).

Die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel kann gemäß dem Zulassungsstatus erst ab dem 3. Rezidiv erfolgen (3). Idelalisib als zugelassener PI3K-Inhibitor wird zwar bei den Leitlinien der DGHO in der Liste der Therapiemodalitäten besprochen, im Flowsheet jedoch nicht erwähnt (1).

Die amerikanischen Guidelines des NCCN enthalten neben den oben genannten Behandlungsmöglichkeiten weitere zusätzliche Vorschläge:

- die Kombination aus Chlorambucil + Rituximab;
- Lenalidomid + Obinutuzumab;

- Tazemetostat (in Deutschland nicht für das FL zugelassen (4));
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzellrescue;
- Copanlisib (ebenfalls in Deutschland nicht erhältlich (5)).

Ist es in der Versorgung in Deutschland üblich, dass die Patientinnen und Patienten nach ein oder zwei Chemoimmuntherapien eine weitere Chemoimmuntherapie erhalten?

Die Therapie des rezidierten FL ist eine individuelle Entscheidung und hängt von vielen Faktoren ab: Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie Komorbiditäten und Organschäden, Zahl und Art der vorausgegangenen Behandlungen sowie zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und Erreichen einer Behandlungsbedürftigkeit und Remissionsdauer zwischen den Behandlungen, Patientenwunsch/-präferenz sowie örtliche Kapazitäten auch für und Erfahrung mit einer intensiven hämatologischen Therapie (allogene Stammzelltransplantation, CAR-T-Zell-Therapie).

Bis zur Zulassung von immuntherapeutischen Optionen, z. B. Mosunetuzumab oder CD19-spezifische CAR-T-Zellen, war es durchaus gängige Praxis, dass Patienten mit einer Chemoimmuntherapie oder auch einer alleinigen Immuntherapie (Rituximab, Obinutuzumab) behandelt werden. Entsprechend dem Krankheits- und Therapieverlauf hat sich durch die Zulassung von Mosunetuzumab und CD19-spezifischen CAR-T-Zellen der Therapiealgorithmus geändert – viele Patienten erhalten nicht eine erneute Chemoimmuntherapie, sondern eine T-Zell-basierte Immuntherapie.

Welche Therapieoptionen sind im Anwendungsgebiet konkret unter der Chemoimmuntherapie zu fassen?

Zur eigentlichen Chemoimmuntherapie zählen die Gabe eines gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers (Rituximab oder Obinutuzumab) zusammen mit verschiedenen Chemotherapeutika. Dabei sind folgende Kombinationen etabliert (1):

- Obinutuzumab + Bendamustin;
- Obinutuzumab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP);
- Obinutuzumab + Chlorambucil;
- Obinutuzumab + Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP);
- Rituximab + Bendamustin;
- Rituximab + Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (CVP);
- Rituximab + Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP).

Die Kombination aus Rituximab + Lenalidomid zählt nicht im engeren Sinne dazu, da Lenalidomid ein Immunmodulator und kein Chemotherapeutikum ist (6).

Wie ist derzeit der Stellenwert von Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab im benannten Anwendungsgebiet in der Versorgungspraxis in Deutschland?

Die Registerstudie MZoL-FL 2019 gibt als primäres Prüfziel unter anderem die Frage nach der Behandlungsstrategie bei Marginalzonenlymphom und FL und nach dem Therapieergebnis der gewählten Strategie vor (7). Seit der Zulassung von Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel sind Patienten – insbesondere mit kurzer Remissionsdauer nach Chemoimmuntherapie – vermehrt mit diesen beiden Produkten behandelt worden.

Wie sind die Chemoimmuntherapien gegenüber den neuen zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zu bewerten?

Bei der Beantwortung dieser Frage sind einige Limitationen zu beachten:

- Es gibt keine prospektiven Studien, die randomisiert die Wirksamkeit einer Chemoimmuntherapie mit entweder Mosunetuzumab oder Tisagenlecleucel vergleichen.
- Bisher wurden Chemoimmuntherapien vor allem in der Erstliniensituation untersucht – vergleichende Studien zwischen den einzelnen Regimes in der Zweit- oder Drittlinienbehandlung fehlen bisher.
- Bisher wurden Mangels randomisierter Studien zwei alternative Analysen als Surrogat durchgeführt: i) Propensity Score Matching (für CD19-spezifische CAR-T-Zellen) und ii) Vergleich des PFS nach Mosunetuzumab vs. PFS der letzten Vortherapie.
- Es fehlen Studien zur Sequenz der verschiedenen Schemata nach dem Auftreten von Rezidiven nach CAR-T-Zell-Therapie.

Damit bleibt nur eine orientierende Einschätzung durch Gegenüberstellung von Studienergebnissen:

- Mosunetuzumab erreichte bei 65 Patienten mit FL nach einem Median von drei Vorbehandlungen in einer Phase-I-Dosiseskalationsstudie ein Gesamtansprechen von 66,2 % und eine komplette Remission von 48,5 %, was im Median 16,8 Monate bei allen Patienten und 20,4 Monate bei Patienten, die eine komplette Remission erreicht haben, anhielt (8).
- Mosunetuzumab führte nach einem Median von drei vorangegangenen Behandlungen zu einem kompletten Ansprechen bei 54 von 90 Patienten (60,0 %) in einer einarmigen multizentrischen Phase-II-Studie; das mediane Follow-up lag bei 18,3 Monaten (9). Nach 24 Monaten waren noch 79,5 % der Patienten mit komplettem Ansprechen in Remission ihres FL (10).
- In einer weiteren Studie wurden die Ergebnisse von Budde et al. (9) mit einer Real-world-Behandlung von Patienten mit drei oder mehr vorangegangenen Therapien verglichen, die bei ihrem Rezidiv eine dem jeweiligen Standard entsprechende konventionelle Behandlung erhielten und damit als externe Kontrolle fungieren konnten (11). Dabei war die Rate des Gesamtansprechens gleich (Mosunetuzumab [M]: 80 % von 90 Patienten; konventionelle Behandlung [kB]: 75 % von 87 Patienten), die Rate des kompletten Ansprechens war mit Mosunetuzumab jedoch signifikant höher (M: 60 %; kB: 33 %). Auch das mediane progressionsfreie Überleben war signifikant länger (M: 17,9 Monate; kB: 10,1 Monate). Das mediane Gesamtüberleben wurde in beiden Gruppen nicht erreicht (11).
- Tisagenlecleucel führte bei 69,1 % von 97 Patienten in der Drittliniensituation zu einer kompletten Remission und bei 86,2 % zu einem Ansprechen, die Studie war eine multizentrische einarmige Phase-II-Studie (ELARA Studie), das mediane Follow-up betrug 16,6 Monate (12). Diese Ergebnisse setzten sich auch nach einem medianen Follow-up von 28,9 Monaten fort: Das Ansprechen betrug 64,6 % und die Rate der kompletten Remissionen 77,8 % (13).
- Axicabtagen-Ciloleucel zeigte in der ZUMA-5-Studie, einer einarmigen multizentrischen Phase-II-Untersuchung, bei 86 Patienten mit FL eine Ansprechrate von 94 % und ein komplettes Ansprechen von 79 % der Patienten; das mediane Follow-up betrug 17,5 Monate.

- Beim Einsatz einer Chemoimmuntherapie in der Erstliniensituation (1) lagen die Remissionsraten bei 81 % (Rituximab + CVP) (14) bis 96 % (Rituximab + CHOP) (15), das mediane Gesamtüberleben betrug 89 Monate mit Rituximab + CVP (14) und bis zu 97,3 Monate mit Rituximab + CHOP (15).
- In der Phase-III-Studie GADOLIN, die randomisiert, kontrolliert und multizentrisch prospektiv die Kombination von Obinutuzumab + Bendamustin mit Bendamustin alleine bei Patienten mit Rituximab-refraktären niedrig malignen Lymphomen verglich, waren die Gesamtansprechraten mit 79 % versus 77 % und die Rate kompletter Remissionen mit jeweils 17 % nicht unterschiedlich (16), das mediane Gesamtüberleben wurde jedoch bei einem medianen Follow-up von 31,8 Monaten mit der Kombination nicht erreicht, bei Bendamustin alleine betrug es 53,9 Monate (17).

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine abschließende Bewertung der neuen zugelassenen Therapieoptionen noch nicht möglich ist. Jedoch sind die Ergebnisse mit Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und auch Axicabtagen-Ciloleucel ermutigend.

Randomisierte vergleichende Studien, die dies mit konventioneller Chemoimmuntherapie vergleichen, fehlen. Aufgrund der Daten zu Toxizitäten, Nebenwirkungen, Remissionsraten und Überlebensraten steht zu erwarten, dass diese Studien nicht durchgeführt werden. Wichtig ist anzumerken, dass das Toxizitätsprofil der neuen Substanzen sehr günstig ist und die Therapie mit einer geringeren Rate von höhergradigen immunassoziierten Nebenwirkungen im Vergleich zu den aggressiven Lymphomen verbunden ist

Außerdem ist das FL eine Erkrankung, bei der die Abschätzung der Wirksamkeit und Toxizität einer Behandlung mindestens fünf Jahre, besser noch zehn Jahre Beobachtungszeit nach Therapieabschluss benötigt. Diese Zeit ist bei den neuen zugelassenen Therapieoptionen noch nicht vergangen. Daher sind Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sehr vielversprechende Optionen für Patienten, die bereits Chemoimmuntherapien erhalten haben und mit konventionellen Therapeutika häufig nicht mehr in Remission zu bringen sind.

Referenzliste:

1. Buske C, Dreyling M, Herfarth K, Illert AL, Neumeister P, Pott C et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Onkopedia-Leitlinie Follikuläres Lymphom; April 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Singh D, Singh A, Mukkamalla SKR. Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589677/>.
3. Kite Pharma EU B.V., Gilead Sciences GmbH. Fachinformation „Yescarta®“; Juli 2023.
4. European Medicines Agency. EU/3/18/2004: Orphan designation for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma: Tazemetostat. London, 8.5.2028. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2004.
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21(11):1118–31. doi: 10.6004/jnccn.2023.0057.
6. Wikipedia: Lenalidomid. 8.10.2023. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Lenalidomid>.

7. Kompetenznetz Maligne Lymphome: Follikuläres Lymphom. [Stand: 20.11.2023]. Verfügbar unter: <https://lymphome.de/studien/follikulaeres-lymphom>.
8. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon S-S, Yoon DH et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2022; 40(5):481–91. doi: 10.1200/JCO.21.00931.
9. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23(8):1055–65. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7.
10. Bartlett NL, Sehn LH, Matasar MJ, Schuster SJ, Assouline S, Giri P et al. Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received ≥ 2 Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study, *Blood* 2022;140(Suppl. 1):1467-70. doi: 101182/blood-2022-157691.
11. McGough SF, Shamas N, Wang J, Jaber M, Swarup B, Zumofen MHB et al. An External Control for Mosunetuzumab Using Real-World Data in Follicular Lymphoma in the Third or Subsequent Lines of Systemic Therapy. *Blood* 2022;140(Suppl. 1):3658-60. doi: 101182/blood-2022-159640.
12. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022; 28(2):325–32. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0.
13. Dreyling M, Dickenson M, Lopez JM, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial, *Blood* 2022;140(Suppl. 1):1459-63. doi: 101182/blood-2022-158024.
14. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4):1417–23. doi: 10.1182/blood-2004-08-3175.
15. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106(12):3725–32. doi: 10.1182/blood-2005-01-0016.
16. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trneny M, Bouabdallah K et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(8):1081–93. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.
17. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(22):2259–66. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3656.

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-276-z

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum der Erstellung	29. November 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Das follikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Auch im Rezidiv nach zwei oder mehr systemischen Therapien besteht eine Behandlungsindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziiertes Symptome.</p> <p>Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen.</p> <p>Die Wahl des Therapieschemas erfolgt nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von den vorhergehenden Therapien, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Zu den Optionen beim behandlungspflichtigen FL nach mindestens zwei Vortherapien gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mosunetuzumab - Tisagenlecleucel - Rituximab + Lenalidomid - Rituximab + Chemotherapie - Allogene Stammzelltransplantation - Zanubrutinib + Obinutuzumab (Zulassung 11/2023) - Axicabtagen Ciloleucel (nach mindestens 3 Vortherapien) - (Idelalisib, nach mindestens 3 Vortherapien). <p>Hinweis: Zu den nachgereichten Fragen nehmen wir unter „Gibt es Kriterien für ...“ detailliert Stellung.</p>

Fragestellung

Der Stand des Wissens hat sich nach unserer letzten Stellungnahme 2023-B-036 zu dieser Indikation erweitert.

Stand des Wissens

Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden:

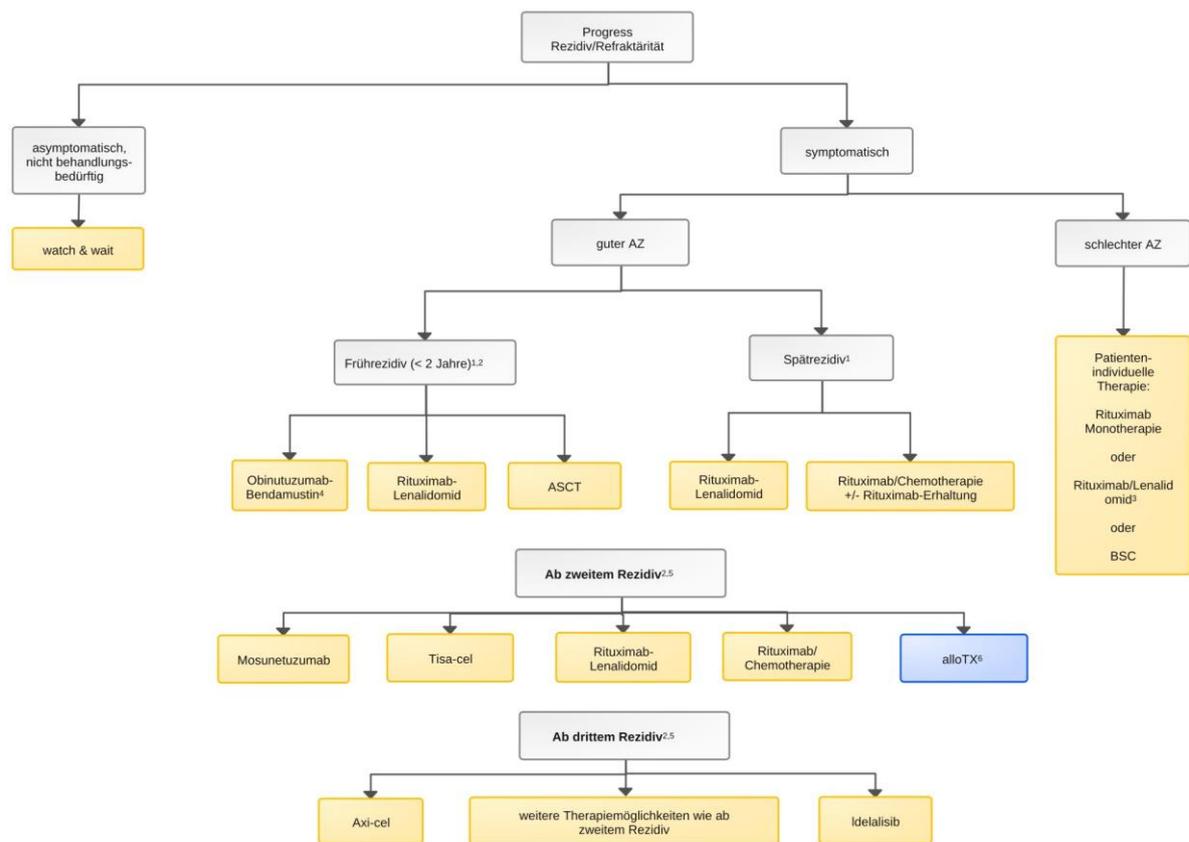
- klassisches folliculäres Lymphom (cFL), ca. 85%,
- folliculäres großzelliges Lymphom (FLBL) und
- folliculäres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL).

Die Graduierung (FL Grad 1 - 3a, 3b) wird nicht mehr empfohlen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Erkrankungen mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Patientinnen und Patienten (Pat.) ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Folliculäre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr. Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziiertes Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2, 3]. Der derzeit gültige Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2]:

Abbildung 1: Rezidivtherapie des Folliculären Lymphoms [2]

Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

— kurative Therapieintention; — palliative Therapieintention;
 watch & wait - abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;
 BSC - Best Supportive Care;
 ASCT - autologe Stammzell-Transplantation
 Tisa-Cel, Axi-Cel - CAR-T-Zelltherapie
¹ nach initialer Immunchemotherapie
² Teilnahme an klinischen Studien empfohlen
³ ggf. dosisreduziert, reduzierte Anzahl Zyklen
⁴ bei Rituximab Refraktarität
⁵ in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer
⁶ vorzugsweise nach Versagen von ASCT und im Rahmen klinischer Studien

Die zugrunde liegende Evidenz und die Umsetzung in die Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach Therapieende kann erneut ein präferentiell alternatives Chemotherapie-Regime erwogen werden. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führte die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47; Median 15,4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [4]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann (CD3-CD20 bi-spezifische Antikörper, CAR-T Zelltherapien siehe unten).
- Wenn Lenalidomid nicht im ersten Rezidiv eingesetzt wurde, ist es eine Option in einer späteren Therapielinie. Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktarität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Nach einer

Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren führte Lenalidomid/Rituximab nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In beiden Studienarmen lag die Überlebensrate bei 89% [5, 6]

- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17,9 Monate.
- In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel zugelassen worden. Es erzielte eine Rate kompletter Remissionen von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug 29,5 Monate [8]. In der Präsentation einer aktualisierten Auswertung vom Dezember 2022 war das mediane PFS nicht erreicht. Die Rate von progressionsfreien Pat. lag nach 24 Monaten bei 51,4% [12]
- Ab der dritten Therapielinie ist auf Basis einer randomisierten Phase II Studie die Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab zugelassen. Das mediane PFS betrug 28 Monate [13].
- Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten folliculären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option, z. B. bei jungen Pat. mit frühem Rezidiv [9].
- Das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit rezidiertem oder refraktärem, folliculärem Lymphom (r/r FL) nach Vortherapie mit drei oder mehr systemischen Therapien. Axicabtagen Ciloleucel führte in ZUMA-5 zu Remissionsraten >90%. Die Überlebensrate nach 3 Jahren lag >70% [10]
- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit folliculärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrage von 56% erzielt werden [11]. Die Pat. sprachen rasch nach einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen unter einer Kombinationstherapie wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib behandelten Pat. regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abzubrechen. Zudem sollte bei allen Pat. eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis-jirovecii – Pneumonie erfolgen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib im Algorithmus erst in einer späteren Therapielinie empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Zusätzliche Fragen des G-BA (Antworten kursiv)

In den im benannten Anwendungsgebiet adressierten Behandlungslinien haben die Patientinnen und Patienten wahrscheinlich bereits ein oder zwei Chemoimmuntherapien erhalten.

- Ist es in der Versorgung in Deutschland üblich, dass die Patientinnen und Patienten danach eine weitere Chemoimmuntherapie erhalten?

Ab der dritten Therapielinie ist eine Chemoimmuntherapie unüblich. Sie kann eingesetzt werden bei Pat. mit langen, d. h. mehrjährigen Remissionsdauern.

- Welche Therapieoptionen sind im Anwendungsgebiet konkret unter der Chemoimmuntherapie zu fassen?

Falls im Einzelfall erneut die Chemoimmuntherapie eingesetzt wird, werden vor allem Bendamustin, CHOP, CVP, jeweils in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Obinutuzumab, Rituximab), verwendet.

- Wie ist derzeit der Stellenwert von Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab im benannten Anwendungsgebiet in der Versorgungspraxis in Deutschland?

Sowohl das CAR-T-Zellprodukt Tisagenlecleucel als auch der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab werden in der Versorgung eingesetzt. Exakte Zahlen liegen uns nicht vor. Eingesetzt werden diese beiden Arzneimittel vor allem bei Pat. mit Chemoimmuntherapie-refraktärer Erkrankung, d. h. bei fehlender Remission nach der Vortherapie oder bei frühem Rezidiv. Eingesetzt werden diese beiden Arzneimittel tendenziell eher bei Pat. in gutem Allgemeinzustand und ohne einschränkende Komorbidität, entsprechend den Erfahrungen der beiden Zulassungsstudien.

- Wie sind die Chemoimmuntherapien gegenüber den neuen zugelassenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet zu bewerten?

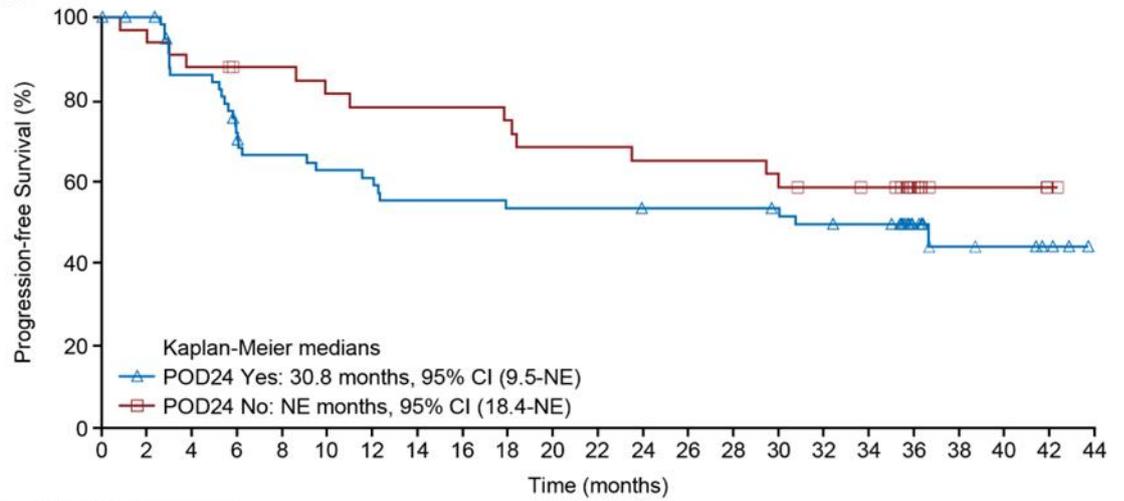
Derzeit liegen keine Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Tisagenlecleucel oder Mosunetuzumab vor. Die Raten kompletter Remission von 69% unter Tisagenlecleucel und von 60% unter Mosunetuzumab sind herausragend. Auf dem ASH Congress im Dezember 2023 werden aktualisierte Daten zum Verlauf vorgestellt werden:

Tisagenlecleucel: [Clinical Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel: Phase 2 Elara 3-Year Follow-up \(confex.com\)](#)

Figure. (A) Progression-free survival by POD24, (B) Overall survival by POD24.

NE, not evaluable; POD24, progression of disease within 2 years of frontline systemic therapy.

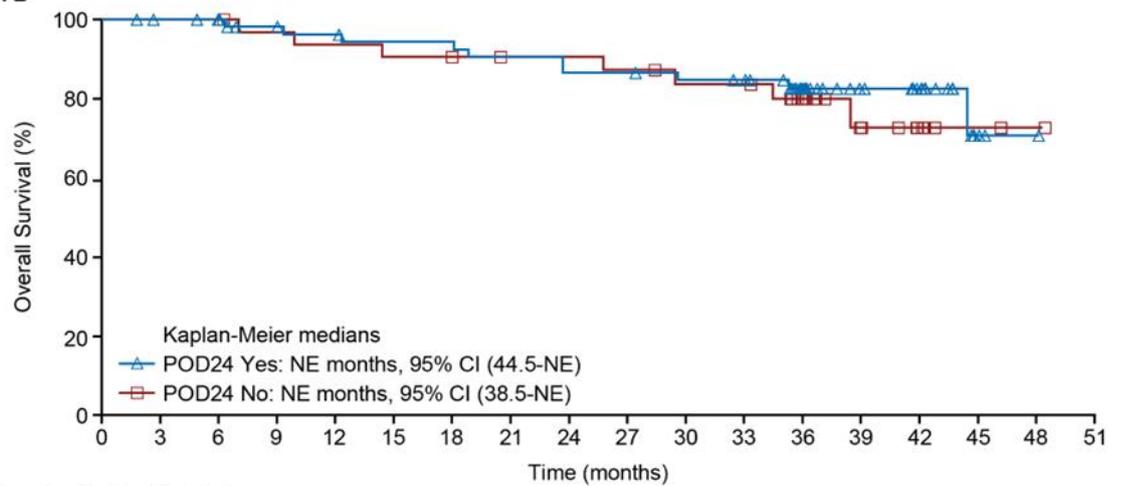
Panel A



Number of patients still at risk

POD24 Yes	61	59	49	40	36	34	33	30	30	29	29	29	28	28	28	27	25	24	14	7	6	3	0
POD24 No	33	32	29	27	27	25	24	24	24	23	21	21	20	20	20	18	17	16	8	3	3	1	0

Panel B



Number of patients still at risk

POD24 Yes	61	59	58	53	51	49	49	47	45	45	43	42	30	19	15	3	1	0
POD24 No	33	33	33	31	30	29	29	27	27	26	24	24	17	9	5	2	1	0

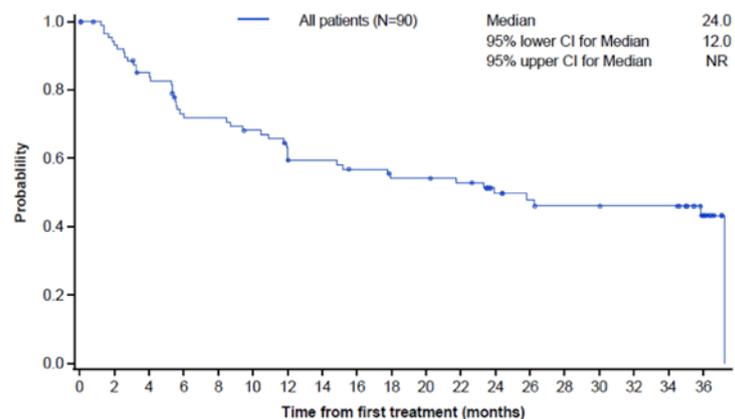
Mosunetuzumab: Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after ≥2 Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study (confex.com)

Table: Efficacy in all patients at the end of mosunetuzumab treatment

Efficacy endpoints assessed by investigators	All patients N=90
	n=70
Median DOR, months (95% CI)	35.9 (20.7–NR)
30-month DOR rate, % (95% CI)*	56.6 (44.2–68.9)
	n=54
Median DOCR, months (95% CI)	NR (33.0–NR)
30-month DOCR rate, % (95% CI)*	72.4 (59.2–85.6)
Median PFS, months (95% CI)	24.0 (12.0–NR)
36-month PFS rate, % (95% CI)	43.2 (31.3–55.2)
Median OS, months (95% CI)	NR (NR–NR)
36-month OS rate, % (95% CI)	82.4 (73.8–91.0)

*36-month DOR/DOCR data are not available as this analysis was conducted from the first response assessment, therefore the landmark analysis is shorter for the duration outputs. CI, confidence interval; DOCR, duration of complete response; DOR, duration of response; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Figure. Progression-free survival (investigator-assessed) with mosunetuzumab



Patients remaining at risk	90	81	72	60	59	55	47	46	43	40	40	38	30	27	25	25	24	24	13
Patients with an event	0	6	13	23	24	27	34	34	36	38	38	39	41	42	43	43	43	43	44

CI, confidence interval; NR, not reached.

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, April 2023. [Follikuläres Lymphom — Onkopedia](#)
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30097-3
5. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00010
6. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P et al.: Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 40:3239-3245, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.00843](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00843)
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: 10.1038/s41591-021-01622-0
9. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 124:1733-1742, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31264](https://doi.org/10.1002/cncr.31264)
10. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
11. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa131458
12. [Mosunetuzumab Monotherapy Demonstrates Durable Efficacy with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Who Received \$\geq 2\$ Prior Therapies: Updated Results from a Pivotal Phase II Study | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)
13. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al.: ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol* 41:5107-5117, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00775](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775)