

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2021-B-070-z Pembrolizumab

Stand: April 2021

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

Pembrolizumab

[rezidiertes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Grundsätzlich im AWG in Betracht kommende nicht medikamentöse Behandlungen:
- operative Resektion
- Strahlentherapie
- allogene und autologe Stammzelltransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Brentuximab vedotin – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 16.05.2013
Brentuximab vedotin – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 19.01.2017
Nivolumab – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 15.06.2017
Pembrolizumab – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V, Beschluss vom 17.11.2017
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen, Beschluss vom 20.12.2012
Qualitätssicherungsmaßnahmen der Positronenemissionstomographie bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, Beschluss vom 17.05.2018

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	Anwendungsgebiet nach Positive Opinion: KEYTRUDA® als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit 3 Jahren und älter mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation versagt hat oder nach mindestens 2 früheren Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation keine Behandlungsoption darstellt.
Brentuximab vedotin L01XC12 Adcetris®	<ul style="list-style-type: none"> • Bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> 1. Nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder 2. Nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. • ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT)
Doxorubicin- hydrochlorid L01DB01 Bendalis®	<ul style="list-style-type: none"> - Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose - Fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)
Bleomycinsulfat L01DC01 Bleomedac®	<ul style="list-style-type: none"> - Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose - Fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)
Lomustin L01AD02 Cecenu®	<ul style="list-style-type: none"> - Bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin, wenn die etablierten Chemotherapieschemata nicht mehr wirken
Vincristinsulfat L01CA02 Vincristinsulfat- Teva®	. malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednison H02AB07 Prednison acis®	- Morbus Hodgkin
Cyclophosphamid L01AA01 Cyclophosphamid Trockensubstanz Baxter Onkology®	- Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin
Dacarbazin L01AX04 Dacarbazin Lipomed®	- Fortgeschrittener Morbus Hodgkin
Prednisolon H02AB06 Prednisolon acis®	- Morbus Hodgkin
Vindesinsulfat L01CA03 Eldisine®	- Kombinationschemotherapie: Morbus Hodgkin nach Versagen der Standardtherapie (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung)
Etoposidphosphat L01CB01 Etopophos®	- Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen von Standardtherapien (nicht vollständiges Ansprechen auf bzw. Wiederauftreten nach Standardtherapien)
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Morbus Hodgkin - Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen bzw. radiochemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie-Regime, wie z. B. dem MINE Protokoll.
Procarbazin- hydrochlorid L01XB01 Natulan®	- Behandlung des Hodgkin-Lymphoms in der Kombinationschemotherapie - Natulan wird zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit anderen Zytostatika in einem geeigneten Protokoll eingesetzt.
Vinblastinsulfat	- Morbus Hodgkin

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01CA01 Vinblastinsulfat Teva®	
Nivolumab L01XC17 OPDIVO®	- OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	41
Referenzen.....	43

Abkürzungsverzeichnis

AEs	adverse events
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCNU	carmustine
BEAM	BCNU + etoposide + cytarabine + melphalan
BV	Brentuximab vedotin
CEPP	cyclophosphamide + etoposide + procarbazine + prednisone
cHL	Classical Hodgkin Lymphoma
ChIVPP	chlorambucil + vinblastine + procarbazine + prednisone
COPP	cyclophosphamide + vincristine + procarbazine + prednisone
CR	Complete response
CT	Computertomographie
DHAP	dexamethasone + cytarabine + cisplatin
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDP	gemcitabine + dexamethasone + cisplatin
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GVHD	graft-versus-host-disease
HDCT/ASCT	high dose chemotherapy/autologe Stammzelltransplantation
HR	Hazard Ratio
IFRT	involved field radiation therapy
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-free survival

PR	partial response
QoL	Quality of life
RR	Relatives Risiko
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	total body irradiation
TRIP	Turn Research into Practice Database
TRM	Treatment-related mortality
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation der Synopse: zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen und Kindern.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hodgkin-Lymphom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.03.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 671 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2013 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 - Brentuximab Vedotin.

Anwendungsgebiet

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom:

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

(...)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Behandlung rezidivierter/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach einer autologen Stammzelltransplantation: nicht quantifizierbar

G-BA, 2017 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2017 - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation).

Anwendungsgebiet

„ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1).“

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht quantifizierbar

G-BA, 2017 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. November 2017 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom).

Anwendungsgebiet

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [5].

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

Anwendungsgebiet

OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapien

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [4].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 1. April 2006; geändert am 20. November 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6); in Kraft getreten am 20. Februar 2021

Fazit

Anlage I Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind

- 4 Stammzelltransplantation
 - 4.3 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen

G-BA, 2015 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging) vom 19. Februar 2015.

Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Positronenemissionstomographie bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zum Interim-Staging nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie vom 21. Oktober 2010 (BAnz. S. 4506), wie folgt zu ändern:

- I. In der Bezeichnung des Beschlusses und in § 1 Absatz 1 Satz 1, § 2 sowie in Anlage II wird die Angabe „zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie“ ersetzt durch die Angabe „bereits erfolgter Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie“.
- II. § 1 wird wie folgt geändert: (1) In Absatz 1 wird Satz 2 wie folgt neu gefasst:
„Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt seine Beschlussfassung zur Bewertung der Positronenemissionstomographie zum Interim-Staging wie folgt aus:
 - bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie bis zum 31. Dezember 2017,

- bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären und fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie bis zum 31. Dezember 2021,
- bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie bis zum 31. Dezember 2023.“ (2) In Absatz 2 wird die Angabe „gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 VerFO“ gestrichen.
- III. § 5 wird wie folgt neu gefasst:
„Dieser Beschluss zur Positronenemissionstomographie zum Interim-Staging tritt am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft und tritt wie folgt außer Kraft:
 - bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie/Chemoimmuntherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Chemotherapie/Chemoimmuntherapie mit Ablauf des 31. Dezember 2017,
 - bei Hodgkin-Lymphomen im intermediären und fortgeschrittenen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie mit Ablauf des 31. Dezember 2021,
 - bei Hodgkin-Lymphomen im frühen Stadium nach zwei bis vier Zyklen Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie mit Ablauf des 31. Dezember 2023.“
- IV. In Anlage I Nummer B 1 Absatz 2 wird Satz 1 und in Anlage II Nummer B 1.2 wird der Satz im 1. Spiegelstrich wie folgt neu gefasst:
- „Die Indikationsstellung setzt voraus, dass es sich um Patientinnen oder Patienten mit Hodgkin-Lymphomen oder mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen zum Interimstaging nach bereits erfolgter Chemotherapie zur Entscheidung über die Fortführung der Therapie handelt.“
- V. In § 1 Absatz 1 Satz 1, § 2 und in Anlage II wird die Angabe „Hodgkin-Lymphom“ ersetzt durch die Angabe „Hodgkin-Lymphomen“.
- VI. Die Änderungen der Regelung treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

3.2 Cochrane Reviews

Goldkuhle M et al., 2018 [10].

Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma.

Fragestellung

To assess the benefits and harms of nivolumab in adults with HL (irrespective of stage of disease).

Methodik

Population:

- We included studies that evaluated adults of 18 years or more with a confirmed diagnosis of HL, with no gender or ethnicity restrictions. We considered people with all subtypes and stages of HL, undergoing first-line treatment, or having relapsed, or being refractory to previous treatment attempts (..)

Intervention:

- nivolumab (with or without other drugs)

Komparator:

- control treatment (siehe Ergebnisse)

Endpunkte:

- Primary outcomes: Overall survival (OS), Quality of life (QoL)
- Secondary outcomes: Progression-free survival (PFS), Response rate, Treatment-related mortality (TRM), Overall rate of grade 3 and grade 4 adverse events (AEs), including potential relationship between intervention and adverse reactions, Overall rate of serious adverse events (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, conference proceedings and six study registries from January 2000 to May 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials without a control group, with 283 participants.
- In addition, we identified 14 ongoing trials evaluating nivolumab, of which two are randomised.

Charakteristika der Population:

- All of the participants were in relapsed stage, most of them were heavily pretreated and had received at least two previous treatments, most of them had also undergone ASCT

Qualität der Studien:

- Risk of bias of the three included studies was moderate to high.

Studienergebnisse:

- Two studies with 260 participants evaluated OS.
 - After six months, OS was 100% in one study and median OS (the timepoint when only 50% of participants were alive) was not reached in the other trial after a median follow-up of 18 months (interquartile range (IQR) 15 to 22 months) (very low certainty evidence, due to observational trial design, heterogenous patient population in terms of pretreatments and various follow-up times (downgrading by 1 point)).
- In one study, one out of three cohorts reported quality of life. It was unclear whether there was an effect on quality of life as only a subset of participants filled out the follow-up questionnaire (very low certainty evidence).
- Three trials (283 participants) evaluated progression-free survival (PFS) (very low certainty evidence). Six-month PFS ranged between 60% and 86%, and median PFS ranged between 12 and 18 months.
- All three trials (283 participants) reported complete response rates, ranging from 12% to 29%, depending on inclusion criteria and participants' previous treatments (very low certainty evidence).
- One trial (243 participants) reported drug-related grade 3 or 4 adverse events (AEs) only after a median follow-up of 18 months (IQR 15 to 22 months); these were fatigue (23%), diarrhoea (15%), infusion reactions (14%) and rash (12%). The other two trials (40 participants) reported 23% to 52% grade 3 or 4 AEs after six months' follow-up (very low certainty evidence). Only one trial (243 participants) reported drug-related serious AEs; 2% of participants developed infusion reactions and 1% pneumonitis (very low certainty evidence).
- None of the studies reported treatment-related mortality

Anmerkung/Fazit der Autoren

To date, data on OS, quality of life, PFS, response rate, or short- and long-term AEs are available from small uncontrolled trials only. The three trials included heavily pretreated participants, which had previously undergone regimens of BV or ASCT. For these participants, median OS was not reached after follow-up times of at least 16 months (more than 50% of participants with a limited life expectancy were alive at this time point). Only one cohort out of three only reported quality of life, with limited follow-up data so that meaningful conclusions were not possible. Serious adverse events occurred rarely. Currently, data are too sparse to make a clear statement on nivolumab for people with relapsed or refractory HL except for heavily pretreated people, which had previously undergone regimens of BV or ASCT. When interpreting these results, it is important to consider that proper RCTs should confirm these findings.

As there are 14 ongoing trials evaluating nivolumab, of which two are RCTs, it is possible that an update of this review will be published in the near future and that this update will show different results to those reported here.

3.3 Systematische Reviews

Amraee A et al., 2019 [2].

Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study

Fragestellung

to investigate the effects of nivolumab on the survival rate of patients with Hodgkin's lymphoma cancer.

Methodik

Population:

- People with Hodgkin cancer

Intervention:

- Nivolumab as checkpoint inhibitor injected to patients with Hodgkin cancer

Komparator:

- No comparators for nivolumab with other drugs were evaluated

Endpunkte:

- Survival rate of nivolumab

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were found in International Medical Sciences, Web of Science, Medline, Scopus, Index Copernicus, PubMed, DOAJ, Google Scholar, EBSCO-CINAHL, and Persian databases from December 2017 to September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies / 560 individuals

Qualität der Studien:

- Among the articles, the risk of bias was mostly unknown

Studienergebnisse:

- Pooled data revealed that the overall objective response rate was 68% (CI 64.1% to 72.1%; heterogeneity; I² = 40.19%; p = 0.123) with partial remission (52%; CI 46.5% to 57.6%; heterogeneity; I² = 28.36%; p = 0.212).
- In the pooled analysis, complete remission was 16.8 (CI 11.1% to 26.4%).
- Pooled data of six studies showed that stable disease was averaged to 19% (CI 16% to 23%; heterogeneity; I² = 30%; p = 0.209; fixed-effect model).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this systematic review and meta-analysis revealed that nivolumab increases the survival rate of patients with relapsed and refractory cHL and its various histopathologic subtypes. Nivolumab helps to respond more effectively to long-term treatment. It has also controlled and recurrent complications in patients with relapsed/refractory cHL. This study provides enough information for oncologists to control Hodgkin cancer with combination of nivolumab and other treatments. It is suggested that in the next 2 years, another meta-analysis can be performed when more related studies are published.

Kommentare zum Review

- only cohort studies /retrospective studies
- Additionally, in some of these studies, a number of patients have died due to illness (death due to GVHD or disease progression)

Zhang X et al., 2019 [13].

Safety and efficacy in relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma treated with PD-1 inhibitors: a meta-analysis of 9 prospective clinical trials.

Fragestellung

to investigate the safety and effectiveness of PD-1 inhibitors in cHL patients and overcome the limitations of individual studies, such as small sample size and lack of statistical power.

Methodik

Population:

- cHL with all subtypes and stages of HL, undergoing first-line treatment, had relapsed or refractory, without restrictions

Intervention/Komparator

- nivolumab, pembrolizumab, and sintilimab (IBI308) in treating relapsed or refractory cHL

Endpunkte:

- response (pooled response [ORR], CR, partial response [PR], and stable disease), overall survival (OS), and PFS rates and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, Chinese Biological Medical Literature, and Abstracts of Conference proceedings of annual meetings (American Society of Clinical Oncology, American Society of Hematology European, and Hematology Association) without any language restrictions to limit the language bias (up to January 2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies were considered eligible and included in the meta-analysis
- All studies were single-arm-designed clinical trials. A total of 731 patients were included in the meta-analysis, in which 282 patients received nivolumab, 241 patients received pembrolizumab, 72 patients received nivolumab + brentuximab vedotin, 31 patients received nivolumab+ ipilimumab, and 92 patients received sintilimab (IBI308)

Charakteristika der Population:

Study	Clinical trial	Design	No.	Median age (y, range)	Follow-up time (mo)	Prior treatments (no.)	Drugs	ORR/CR/PR/SD/ PFS/OS (%)	All- ≥3 AEs (%)
Herrera et al. [28]	NCT02572167	Nonrandomised, open-label, multicenter, single-arm, phase 1/2	62	36 (18–69)	7.8	No BV + ASCT (62)	Nivolumab + BV	82/61/21/8/NA/NA	98/31
Ansell et al. [29]	NCT01592370 (Cohort 1)	Dose escalation and expansion cohorts, phase 1	23	35 (20–54)	10	Prior BV + ASCT (15); Prior BV (3); No BV + ASCT (5);	Nivolumab	All-87/17/70/13/86(6-mo)/91(1-y) Prior BV + ASCT-87/7/80/13/86/NA Prior BV-100/NA/100/NA/NA/NA No BV + ASCT-80/60/20/20/80/NA	96/52
Ansell et al. [30]	NCT01592370 (Cohort 2)		31	35 (20–54)	11.4	Prior ASCT (31)	Nivolumab + IPI	74/19/55/10/NA/NA	NA/NA
Armand et al. [31]	NCT02181738 (Cohort A)	Multicentre, noncomparative, multicohort, single-arm, open-label, phase 2	63	33 (18–65)	18	No BV + ASCT (63)	Nivolumab	65/29/37/24/PFS: 77(6-mo); 55(1-y)/OS:99(6-mo); 95(1-y)	75/11
	NCT02181738 (Cohort B)	80	37	(18–72)		Prior BV + ASCT (80)	68/13/55/21/77(6-mo)/OS: 93(1-y)	91/30	
	NCT02181738 (Cohort C)	100	32	(19–69)		Prior BV + ASCT (100)	73/12/61/15/PFS:77(6-mo)/OS:94(6-mo); 90(1-y)	68/19	
Diefenbach et al. [32]	NCT01896999	Multicohort, phase 1	8	46 (25–53)	NA	Prior ASCT/BV (8)	Nivolumab + BV	100/62/23/NA/NA/NA	NA/NA
Armand et al. [33]	NCT01953692	Multicohort, open-label, single-arm, phase 1b	31	32 (20–67)	17	Prior BV + ASCT (31)	Pembrolizumab	65/16/48/23/69(1-y)/87(1-y)	97/16
Chen et al. [34]	NCT02453594 (Cohort 1)	Multicenter, single-arm, phase 2	69	34 (19–64)	10.1	Prior BV + ASCT (69)	Pembrolizumab	74/22/52/16/72(6-mo)/99.5(6-mo)	29/NA
	NCT02453594 (Cohort 2)		81	40 (20–76)		Prior BV (81)		64/25/40/12/72(6-mo)/99.5(6-mo)	
	NCT02453594 (Cohort 3)		60	32 (18–73)		Prior ASCT (60)		70/20/50/17/72(6-mo)/99.5(6-mo)	
Maruyama et al. [35]	JapicCTI-142755	Nonrandomised, open-label, multicentre phase 2	17	63 (29–83)	9.8	Prior BV (17)	Nivolumab	a: 81/25/56/6/60(6-mo)/100(6-mo) b: 63/19/44/19/60(6-mo)/100(6-mo)	100/25
Shi et al. [36]	NCT03114683	Single-arm, open-label, multicenter, phase 2	92	33 (28–43)	10.5	Prior ASCT/BV (92)	Sintilimab	80.4/34/47/17/77.6(6-mo)/NA	93/18

Notes: a: centrally assessed; b: investigator assessed; BV: brentuximab vedotin; ASCT: autologous stem-cell transplantation; IPI: ipilimumab.

Qualität der Studien:

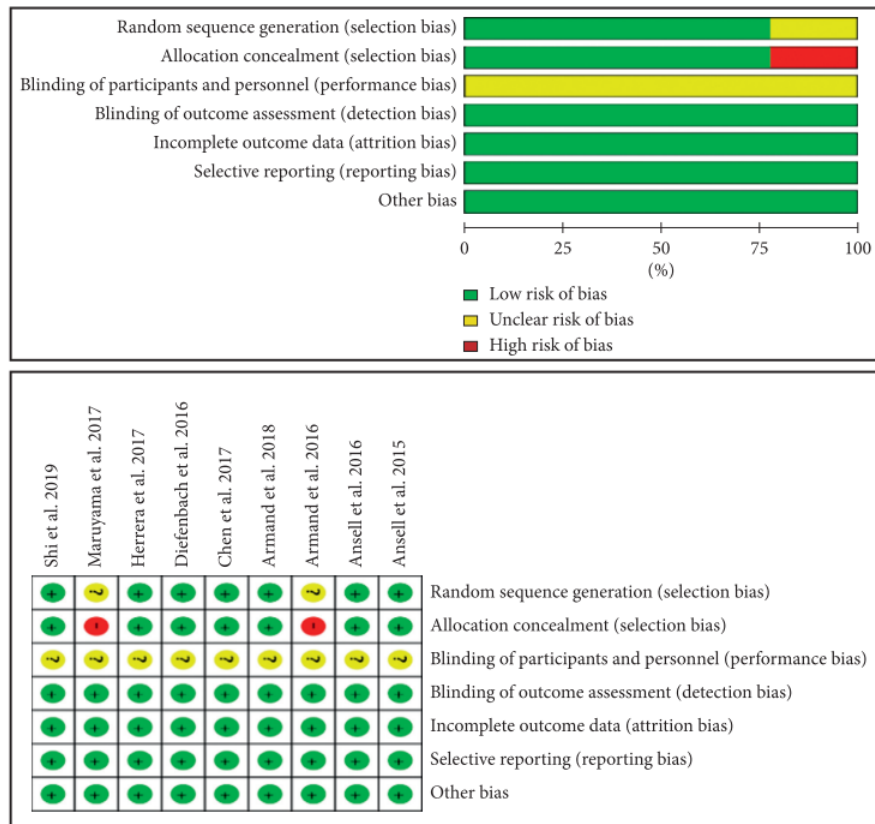


FIGURE 5: Risk of bias graph and risk of bias summary. Blinding of participants and personnel was not evaluated because all included studies are single-arm-designed trials.

Studienergebnisse:

- The pooled risks of all grade and grade ≥ 3 adverse events (AEs) were 0.86 (95% CI: 0.66–0.98) and 0.21 (95% CI: 0.17–0.24), respectively.
- The pooled response, complete response, partial response, and stable disease rates were 0.74 (95% CI: 0.70–0.79), 0.24 (95% CI: 0.18–0.34), 0.48 (95% CI: 0.41–0.55), and 0.15 (95% CI: 0.12–0.17), respectively.
- The pooled 6-month progression-free survival and 1-year overall survival rates were 0.76 (95% CI: 0.72–0.79) and 0.93 (95% CI: 0.90–0.96), correspondingly.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis suggested that antiPD1 mAbs improved the outcomes of ORR, CR, PR, SD, OS, and PFS rates with tolerable AEs in cHL. Evidence of ICI for patients with cHL was insufficient. Well-designed randomized controlled trials or at least nonrandomized trials with a control group should be conducted to confirm the findings of this meta-analysis.

Kommentare zum Review

- the prospectively planned, nonrandomized, and uncontrolled trials exhibited a high risk of bias

- intervention time and cycles of patients receiving anti-PD-1 inhibitors, inhibitors, and previous treatments of patients were different among eligible studies

Zhou H et al., 2019 [14].

Safety and efficacy of anti-PD-1 monoclonal antibodies in patients with relapsed or refractory lymphoma: a meta-analysis of prospective clinic trails.

Fragestellung

To evaluate the safety and efficacy of nivolumab/pembrolizumab.

Methodik

Population:

- patients with relapsed or refractory lymphoma

Intervention:

- nivolumab/pembrolizumab

Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- Any grade and grade ≥ 3 adverse events (AEs), Overall response rate (ORR), 6-month progression-free survival (PFS) and 6-month overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED, EMBASE, and The Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological index for non-randomized studies (MINORS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of 10 studies, 762 patients, of which 114 patients were NHL [9 CLL with Richter transformation, 105 primary mediastinal large B-cell lymphomas (PMBCL)], 604 patients were HL, 17 patients were leukemia, and 27 patients were multiple myeloma
- There were 4 phase I studies and 6 phase II studies
- Patients in 5 studies used nivolumab and five studies received pembrolizumab
- Two studies were dose-escalation, cohort expansion studies, three studies were multicohort studies, and five studies were single-arm trails.

Charakteristika der Population:

- Altogether 384 patients' mean ages were < 50 years, while 79 patients' mean ages were > 50 years

Qualität der Studien:

- Two studies without full text can't evaluate totally. The two items including unbiased evaluation of endpoints and prospective calculation of the sample size were not

reported. The overall score was high. Therefore, the overall quality of the included studies was satisfactory.

Studienergebnisse:

- Efficacy: The pooled ORR, 6-month PFS rate and 6-month OS rate were performed to evaluate the efficacy of nivolumab or pembrolizumab treated lymphoma. We enrolled all ten studies to analyze ORR, five studies to evaluate PFS and five studies to assess OS.
 - The pooled ORR, PFS rate and OS rate were 58% (95%CI: 47%–69%), 73% (95%CI: 68%–78%), and 96% (95%CI: 92%–98%), respectively.
 - There were no significant differences in ORR between patients' mean age >50 years (46%, 16%–79%) and < 50 years (62%, 50%–73%).
 - The ORR in patients with HL was higher than patients with NHL (69.08 vs. 30.77%, $p < 0.0001$).
 - The PFS and OS could not be subgrouped by HL and NHL.
- Safety:
 - Overall eight studies were included to assess the pooled incidence of any grade (74%, 95%CL: 62%–84%) and grade ≥ 3 (24%, 95%CL: 17%–34%) AEs
 - There was no significant difference in the total risk of AEs between the nivolumab and pembrolizumab. The most common any grade adverse event was fatigue (14.91%, 10.27%–21.13%). Other common drug-related any grade AEs were rash (14.8%), hypothyroidism (13.77%), platelet count decreased (13.54%), pyrexia (13%), cough (11.56%), pruritus (10.81%), and nausea (10.16%). Neutropenia was the most common grade ≥ 3 AEs (4.79%). Another common severe AEs were pneumonitis (3.58%), rash (3.38%), and leukopenia (3.31%). We also compared nivolumab with pembrolizumab in patients with lymphoma, the incidences of any grade fatigue ($p = 0.0072$) and rash ($p = 0.0078$) were lower in pembrolizumab group than those patients with nivolumab.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis demonstrated that nivolumab and pembrolizumab have potential effects of ORR, 6-month OS rate and 6-month PFS rate, while the AEs and drug-related deaths were tolerable in patients with relapsed or refractory lymphoma. We also demonstrated that pembrolizumab had a lower risk of AEs than nivolumab, and patients with HL had a better ORR than NHL. Further researches with these novel drugs are needed to compare with traditional therapy for patients with relapsed or refractory lymphoma.

Kommentare zum Review

- study number was limited
- there were only phase I/II studies without double-blinded RCT

3.4 Leitlinien

AWMF, 2020 [11].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft,, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 3.0

Fragestellung

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom.

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: Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Januar 2016 wurde die originäre Suche für die Erstfassung der Leitlinie aktualisiert und in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) für den Zeitraum 2011 bis 2016 nach relevanten Leitlinien gesucht. Diese Suche wurde im September 2016 sowie im Juni 2019 erneut aktualisiert.
- Die letzte inhaltliche Überarbeitung dieser vorliegenden Leitlinie erfolgte im August 2020.

LoE/GoR

- GRADE

Tabelle 11: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

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

Tabelle 12: Empfehlungsgrade

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

Tabelle 13: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

Rezidivtherapie

- Stellenwert PET/CT

9.1.1. PET/CT zur Diagnostik des Rezidivs

9.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Zur Diagnose und Stadienbestimmung eines rezidivierten oder refraktären Hodgkin Lymphoms soll eine diagnostische CT mit Kontrastmittel und eine PET/CT* durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE	(Bednaruk-Mlynski et al. 2015; Hutchings et al. 2006; Mocikova et al. 2010; Voltin et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Spezifität	
	Konsens	

9.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Wenn mittels CT oder PET/CT* ein rezidiviertes oder refraktäres Hodgkin Lymphom festgestellt wird, soll eine histologische Sicherung angestrebt werden (siehe auch Kapitel 3 „Diagnostik und Stadieneinteilung“). *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE	(Jerusalem et al. 2003; Zinzani et al. 2007; Mocikova et al. 2010; Lee et al. 2010)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Spezifität	
	Starker Konsens	

9.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Wenn bei Rezidiv- oder Persistenzverdacht eines Hodgkin Lymphoms in der PET/CT* keine histologische Sicherung erfolgen kann, können in Abwägung gegen den Therapiebedarf Verlaufs-CT oder PET/CT*-Untersuchungen durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE	(Jerusalem et al. 2003; Lee et al. 2010; Mocikova et al. 2010; Petrusch et al. 2010; Zinzani et al. 2009; Zinzani et al. 2007)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Sensitivität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Spezifität	
	Starker Konsens	

9.4.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom soll nach der Salvage-Therapie vor der autologen Transplantation eine PET/CT* zur Einschätzung der Prognose durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ moderate ⊕⊕⊕⊕ moderate	(Adams and Kwee 2016; Brockelmann et al. 2017) Sensitivität Spezifität	
	Starker Konsens	

9.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Eine positive PET/CT* vor der geplanten autologen Transplantation soll weder zu einem Abbruch der Transplantationsstrategie führen noch Grundlage für einen Wechsel auf eine allogene Transplantation sein. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low not reported ⊕⊕⊕⊕ low not reported	(Brockelmann et al. 2017; Devillier et al. 2012; Moskowitz et al. 2012) Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom kann zur Abklärung des Remissionsstatus bei vorher positivem Befund nach der autologen Transplantation eine PET/CT* durchgeführt werden. *CAVE: Die PET Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)	
GRADE ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ very low	(Sucak et al. 2011; Palmer et al. 2011) Sensitivität Spezifität	
	Konsens	

- Transplantation

9.2.1.1. Patientenauswahl für eine Transplantation

9.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten bis 60 Jahre ohne schwere Begleiterkrankungen sollen bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
GRADE	(Rancea et al. 2013)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.8.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten über 60 Jahre in gutem körperlichem Zustand und ohne schwere Begleiterkrankungen können bei Rezidiv oder Progress eines Hodgkin Lymphoms eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
EK	Patienten mit spätem Rezidiv (mindestens ein Jahr) nach autologer Transplantation können mit einer zweiten autologen Transplantation behandelt werden.	
	Starker Konsens	

9.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> vor der Hochdosistherapie bei einer autologen Transplantation eine Reinduktionschemotherapie (Salvage-Therapie) erhalten.	
GRADE	(Schmitz et al. 2002)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Als Reinduktions (Salvage)-Therapie-Schema <i>sollten</i> Patienten vor der Hochdosistherapie zwei Zyklen zeitintensiviertes DHAP erhalten.	
GRADE	(Josting et al. 2002)	
not reported	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten <i>können</i> vor der Hochdosistherapie statt DHAP eine Salvage-Therapie mit einem alternativen Schema erhalten, z.B. IGEV oder GDP.	
GRADE	(Santoro et al. 2007) for IGEV	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	(Crump et al. 2014; Moccia et al. 2017) for GDP	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
⊕⊕⊕⊕ very low	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.13.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> nach Salvagetherapie eine Hochdosistherapie plus autologe Stammzelltransplantation erhalten, und es <i>sollen</i> keine weiteren Therapien zwischengeschaltet werden.	
GRADE	(Josting et al. 2010)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ high	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.14.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> , wenn sie durch die Salvage-Therapie mindestens eine Krankheitsstabilisierung erreichen, zeitnah transplantiert werden.	
GRADE	(Josting et al. 2010; Rancea et al. 2013)	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Langzeitnebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.15.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Progress nach Salvage-Therapie <i>können</i> vor Hochdosischemotherapie eine alternative Salvage-Therapie mit nicht-kreuzresistenten Substanzen erhalten.	
GRADE	(Moskowitz et al. 2012)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Ereignisfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.16.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Als eine mögliche Alternative zur Empfehlung 9.15. <i>kann</i> bei Progress nach Reduktions (Salvage)-Therapie eine Therapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt werden. *CAVE: Brentuximab Vedotin ist in dieser Situation nur zugelassen, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.	
GRADE	(Walewski et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.17.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Progress oder Rezidiv nach Reinduktions- (Salvage)therapie und Brentuximab vedotin <i>sollten</i> mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden. *CAVE: Nivolumab ist nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV) zugelassen. Pembrolizumab ist in dieser Situation nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt, zugelassen.	
GRADE	(Chen et al. 2017; Chen, Zinzani, et al. 2019)	
eeee low eeee low not reported eeee very low not reported	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Nebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.18.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten <i>sollen</i> im Rahmen einer Hochdosischemotherapie vor der autologen Transplantation mit dem BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) Schema behandelt werden.	
GRADE	(Linch et al. 1993; Schmitz et al. 2002)	
eeee low eeee low eeee very low not reported not reported	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.19.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Hochrisiko-Patienten <i>können</i> mit einer Doppeltransplantation mit BEAM als erstem und TAM (Total body irradiation [Ganzkörperbestrahlung], Ara-C [Cytarabin], Melphalan) oder BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) als zweitem Hochdosischema konsolidierend behandelt werden (siehe auch Kapitel 9.2.1.4 „Konsolidierungstherapie nach (erster) Transplantation bei Hochrisikopatienten“).	
GRADE	(Morschhauser et al. 2008; Devillier et al. 2012; Sibon et al. 2016)	
eeee low eeee low not reported eeee low not reported	Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Behandlungsbedingte Mortalität Langzeitnebenwirkungen Lebensqualität	
	Konsens	

9.20.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms <i>sollten</i> eine Konsolidierungstherapie (Doppelhochdosis und/oder Brentuximab vedotin) erhalten.	
GRADE	(Moskowitz, Nademane, et al. 2015; Moskowitz et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten mit Hochrisiko-Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms mit mindestens 2 Risikofaktoren <i>sollen</i> eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab vedotin erhalten.	
GRADE	(Moskowitz, Nademane, et al. 2015; Moskowitz et al. 2018)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Konsens	

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	Nach (Doppel-)Hochdosischemotherapie <i>sollte</i> eine konsolidierende Bestrahlung von Resten erfolgen.	
GRADE	(Josting et al. 2010)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ moderate	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

- Alternativtherapie zur Transplantation

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Ausgewählte Patienten mit lokalisiertem Spätrezidiv ohne B-Symptome und in gutem Allgemeinzustand <i>können</i> alternativ zur autologen Transplantation mit Bestrahlung behandelt werden.	
GRADE	(Josting et al. 2005)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit Rezidiv nach alleiniger Bestrahlung <i>können</i> alternativ mit intensiver, konventioneller Chemotherapie (z.B. BEACOPP ^{eskalier} für Patienten unter 60) und ggf. Bestrahlung von Resten behandelt werden.	
GRADE	(Ruffer et al. 2005)	
eeee low	Gesamtüberleben	
eeee low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, <i>sollten</i> mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden.	
GRADE	Für Bestrahlung (Josting et al. 2005)	
eeee very low	Gesamtüberleben	
not reported	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
eeee very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	Für Chemotherapie (Gemcitabin) (Santoro et al. 2000)	
eeee very low	Gesamtüberleben	
not reported	Progressionsfreies Überleben	
eeee very low	Behandlungsbedingte Mortalität	
eeee very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
GRADE	Für BV (Younes et al. 2012a; Chen et al. 2016)	
eeee very low	Gesamtüberleben	
eeee very low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
eeee very low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.26.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit Rezidiv nach einer Brentuximab Vedotin-Therapie, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, <i>sollten</i> mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.</p> <p>*CAVE: Zulassungsstatus beachten - Pembrolizumab ist zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.</p>	
GRADE	(Armand et al. 2018; Chen, Zinzani, et al. 2019)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

- Rezidiv nach Transplantation

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation <i>sollten</i> mit Brentuximab vedotin behandelt werden.</p>	
GRADE	(Chen et al. 2016; Younes et al. 2012a)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad B	<p>Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab vedotin <i>sollten</i> mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden.</p> <p>*CAVE: Pembrolizumab und Nivolumab sind zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen HL bei Erwachsenen nach Versagen einer auto-SZT und einer Behandlung mit BV angezeigt.</p>	
GRADE	(Armand et al. 2018; Chen, Zinzani, et al. 2019)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

- Stellenwert der allogenen Transplantation im Rezidiv

9.29.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Transplantation geplant ist, <i>sollen nicht</i> mit einer myeloablativen Konditionierung behandelt werden.	
GRADE	(Akpek et al. 2001; Gajewski et al. 1996; Genadieva-Stavrik et al. 2016; Martino et al. 2016; Milpied et al. 1996)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad O	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom <i>können</i> , wenn sie bereits autolog transplantiert wurden oder nicht autolog transplantiert werden können, mit der letzten Therapie mindestens eine partielle Remission erreicht haben und in gutem Allgemeinzustand sind, mit einer dosisreduzierten Konditionierung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden. Es empfiehlt sich für diese Patienten ganz besonders der Einschluss in klinische Studien.	
GRADE	(Gauthier et al. 2017a; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Genadieva-Stavrik et al. 2016; Giaccone et al. 2017; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018; Martino et al. 2016; Rashidi, Ebadi, and Cashen 2016)	
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
⊕⊕⊕⊕ low	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

9.31.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2020
Empfehlungsgrad O	Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein HLA-gematchter Geschwisterspender vorliegt, <i>können</i> auch mit nicht verwandtem Spender oder haploidentischem Spender transplantiert werden.	
GRADE	(Bachanova et al. 2015; Gauthier et al. 2017a; Gauthier et al. 2018; Gayoso et al. 2016; Lacerda et al. 2017; Mariotti et al. 2018; Martino et al. 2016; Messer et al. 2014)	
⊕⊕⊕⊕ very low	Gesamtüberleben	
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben	
not reported	Behandlungsbedingte Mortalität	
not reported	Nebenwirkungen	
not reported	Lebensqualität	
	Starker Konsens	

AHS, 2019 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma

Fragestellung

What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?

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:

- Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.
- The original guideline was developed in March 2006 and was revised on the following dates: May 2007, June 2009, November 2009 January 2011, December 2011, September 2012, April 2013, December 2014, December 2015, February 2016 and April 2016.

LoE/GoR

- Grade A – strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit
- Grade B – generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit
- Grade C – optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages
- Grade D – generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes
- Grade E – never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes

Sonstige methodische Hinweise

- The following guidelines apply to adults over 18 years of age. Different principles may apply to pediatric and adolescent patients

Management of Recurrent Hodgkin Lymphoma

- Initial relapse: Re-induction chemotherapy with GDP or DICEP then high dose therapy and autologous SCT + IFRT 20-30Gy to prior bulk site at relapse, or PET-positive residual disease post-ASCT
- Second or subsequent relapse:
 - IFRT if localized relapse in previously non-irradiated site
 - Brentuximab vedotin IV q21d for up to 16 doses if prior failure of initial chemotherapy (ABVD or BEACOPP) and prior autologous SCT.
 - Palliative chemotherapy for symptomatic patients (GDP, COPP, ChIVPP, CEPP, vinblastine)
 - Allogeneic SCT only in motivated healthy patients <60 years old with chemosensitive disease, ECOG 02, and time to relapse of >1 year following high dose therapy and autologous SCT
 - A PD1-inhibitor (eg. Nivolumab or Pembrolizumab) should be considered after prior failure of chemotherapy (and autologous SCT in transplant eligible patients) as well as prior failure of Brentuximab vedotin.

Evidenzgrundlage:

Brentuximab vedotin (BV) ⁵³⁻⁵⁵

A phase II study of N=102 patients treated with BV (1.8mg/kg, outpatient IV, 30min, every 3 weeks for up to 16 cycles) for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after failed hematopoietic autologous stem cell transplantation reported outcomes after approximately 3-years of follow-up. Median OS and PFS were estimated at 40.5 months and 9.3 months, respectively. The estimated 3-year OS and PFS rates were 73% (95%CI: 57-88%) and 58% (95%CI: 41-76%), respectively. Younger age, good performance status, and lower disease burden at baseline were favorable prognostic factors for OS. The most common treatment-related adverse events were peripheral sensory neuropathy, nausea, fatigue, neutropenia, and diarrhea. Chen et al. reported 5-year end-of-study data. For the entire cohort, OS was 41% (95% CI: 31-51) and PFS was 22% (95% CI: 13-31). Complete response (evaluated via Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma): was observed in 34 patients. For those who achieved CR, OS and PFS rates were 64% (95% CI: 48-80%) and 52% (95% CI: 34-69%), respectively (median OS and PFS not yet reached). At the time of study close, 13 CR patients remained in remission (4 received consolidative hematopoietic allogeneic stem cell transplant; 9 received no further anticancer treatment). Of those patients who experienced BV associated peripheral neuropathy, 88% experienced either resolution (73%) or improvement (14%) in symptoms.

BV has been evaluated in a retrospective analysis of N=136 patients ineligible for autologous stem cell transplant. Patients were treated with BV after multidrug chemotherapy. Median follow-up was 10.9 months (range 0.4-47.0). Patients received a median of 8 (range 6-15) cycles of BV and the overall response rate (ORR) was 74.3% and CR was 34.6%. ORR with BV was not significantly different from the ORR of the preceding line of therapy. Median progression free survival (PFS) was 15.1 months (95% CI: 8.9-22) with 52.1% (43.0-61.2%) of patients progression free at 1 year. Median overall survival was 17.8 months (95% CI: 13.7-33.5) with 68.2% (59.2-77.1%) of patients alive at 1 year. Incidence of peripheral neuropathy was 9.6% (92.3% of these cases were not serious).

PD1-inhibitors ⁵⁶

CheckMate 205, a single-arm, multicenter, phase 2 study enrolled patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma who failed autologous hematopoietic cell transplantation to receive nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks until disease progression/unacceptable toxicity). Patients were subcategorized by prior treatment. Cohort A: BV-naïve; cohort B: BV received after transplant; cohort C: BV received before and/or after transplant. Overall, N=243 patients were enrolled (N=63, 80, and 100 in cohort A, B, and C, respectively). After a median follow-up of 18 months, 40% of patients were still on treatment. Objective response rates were 65-73% dependent on cohort, (overall 69%). The median duration of response was 16.6 months (95%CI: 13.2-20.3m), and median PFS was 14.7 months (95%CI: 11.3-18.5m). Of the 70 patients treated past

conventional disease progression, 61% had stable or further reduced target tumour burdens. Most common grade 3-4 AEs included lipase increases (5%), neutropenia (3%), and ALT increases (3%).

KEYNOTE-013, a phase Ib study, tested the safety and efficacy of pembrolizumab (10mg/kg every 2 weeks until disease progression) in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after progression with BV. Of the N=31 patients enrolled, 55% had >4 lines of prior therapy, and 71% had relapsed after autologous stem cell transplant. Median follow-up was 17 months. The complete remission rate was 16% (90% CI, 7% to 31%). In addition, 48% of patients achieved a partial remission, for an overall response rate of 65% (90% CI, 48% to 79%). Most of the responses (70%) lasted longer than 24 weeks (range, 0.14+ to 74+ weeks). The progression-free survival rate was 69% at 24 weeks and 46% at 52 weeks. Five patients (16%) experienced grade 3 drug-related adverse events (AEs); there were no grade 4 AEs or deaths related to treatment.

Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma⁵⁷

This rare subtype comprises ~5% of Hodgkin lymphomas and has a very indolent course with excellent survival. Despite the name, clinical, biological, morphological and immunophenotypic features of NLPHL significantly differ from classical Hodgkin lymphoma. Patients most commonly present with early stage disease, the clinical course is indolent and the prognosis is very favourable. Similar to other indolent CD20+ lymphoma, late relapses as well as transformation to DLBCL (3–5% of cases) can occur. Even after relapse, patients may survive for many years, and therefore minimizing risk of treatment-related mortality is important.

In terms of treatment recommendations, surgery should be offered to patients with localized, resectable disease and a watchful waiting approach may be considered in patients who have no residual disease after surgery (following discussion with a radiation oncologist). Patients with residual but localized peripheral NLPHL (stage 1-2A with ≤2 sites of disease) should be offered IFRT. Patients with more advanced stage 2A disease, or those with stage 3-4 disease, should be treated in a similar fashion as those with other forms of indolent CD20+ lymphoma including watchful waiting or chemoimmunotherapy (eg. BR or RCVP) as appropriate. Consider the possibility of high-grade transformation in patients with rapidly progressive disease, marked B symptoms, focal abnormalities in the spleen, extranodal disease, high LDH, or prior bone marrow involvement. R-CHOP is appropriate for patients with transformed disease, with consideration for HDCT/ASCT, especially in those who have relapsed < 2 years after prior chemoimmunotherapy. Consider rituximab monotherapy in patients with advanced stage NLPHL who have serious co-morbidities that would preclude the use of combination chemotherapy.

Referenzen

53. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015 - 219;125(8):1236-1243.
54. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016 09 22;128(12):1562-1566.
55. Bröckelmann PJ, Zagadailov EA, Corman SL, Chirikov V, Johnson C, Macahilig C, et al. Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma who are Ineligible for autologous stem cell transplant: A Germany and United Kingdom retrospective study. *Eur J Haematol* 2017 Dec;99(6):553558.
56. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018 May 10;36(14):1428-1439.
57. McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, et al. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2016 Jan;172(1):32-43.

HDCT AND HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR LYMPHOMA

Eligibility: Patient: age < 70 years, ECOG 0-2, adequate organ function, no active infections

- HIV not contraindication if CD4>100 and meet other eligibility criteria

Lymphoma: chemosensitive: partial response (PR) or better to last chemotherapy o No active secondary CNS disease (eligible if CNS in PR/CR to salvage therapy)

HDCT regimen for autologous stem cell transplantation:

- (...) Hodgkin lymphoma: melphalan 200mg/m² or Etoposide/Melphalan

HDCT regimen for allogeneic stem cell transplantation:

- Majority of patients: fludarabine 250mg/m² + busulfan 12.8mg/kg, 400cGy TBI + ATG
- Reduced intensity: fludarabine 120mg/m² + melphalan 140mg/m² + ATG
 - co-morbidities (liver, lung, nervous system), prior busulfan, prior ASCT after BEAM or TBI
 - slowly progressive, non-bulky lymphoma

Indications for HDCT and autologous stem cell transplantation:

- (...) Hodgkin lymphoma
 - First chemotherapy failure (relapse or 10 refractory)

Indications for HDCT and allogeneic stem cell transplantation for lymphoma:

- (...) Hodgkin lymphoma
 - Chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year
- Any lymphoma with indication for HDCT/ASCT but unable to collect adequate autograft

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), 2018 [9].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Hodgkin-Lymphom

Fragestellung

Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit HL.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Therapie für Kinder und Jugendliche mit HL, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Nein
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Diese Leitlinie stellt eine S1 LL dar, in der die Empfehlungen auf Basis einer Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens verabschiedet werden
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Nein
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja, nächste Überarbeitung in 2023 geplant.

Recherche/Suchzeitraum:

- keine

LoE/GoR

- keine

Empfehlungen

(...) Rezidivtherapie:

Kinder und Jugendliche mit Hodgkin-Lymphom haben auch bei einem Rückfall oder Progress eine realistische Heilungschance mit einer risikoadaptierten standardisierten Rezidivtherapie aufbauend auf den Erfahrungen bisheriger abgeschlossener Therapiestudien unter Einschluss einer Hochdosistherapie und autologen Stammzelltransplantation.³⁸⁻⁴⁰

Für die Behandlung bei einem Rückfall stehen zahlreiche effektive Substanzen und Chemotherapieregimen zur Verfügung (z.B. Gemcitabine/Vinorelbin⁴¹, Dexamethason/Cytosin-Arabinosid/Cisplatin [DHAP]⁴², Ifosfamid/Gemcitabine/Vinorelbin/Prednisolon [IGEV]⁴³, Bendamustin⁴⁴) ohne, dass klare Vorzüge für eine der Kombinationen evident sind. Zu beachten ist das Risiko der Toxizität durch die vorangegangene Behandlung.

Als wichtigste prognostische Faktoren haben sich der Zeitpunkt des Rezidivs und das Ansprechen auf die Rezidivtherapie herausgestellt. Die Prognose bei primär refraktären Patienten ist insgesamt ungünstig.⁴⁵

Die autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie ist seit vielen Jahren ein erprobter und integraler Bestandteil der Rezidivtherapie erwachsener Patienten, die bei chemosensitiven Patienten Vorteile gegenüber der alleinigen Chemotherapie zeigt.⁴⁶

Als wesentliche Faktoren für den Verlauf nach autologer Stammzelltransplantation haben sich Rezidivzeitpunkt, Stadium und Ansprechen auf die Rezidivtherapie herausgestellt.^{47,48}

Die Anzahl pädiatrischer transplantierte Patienten ist im Vergleich zu erwachsenen Patienten deutlich geringer.⁴⁹

Der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation wird vor dem Hintergrund neuer, vielversprechender und zunehmend eingesetzter Substanzen wie Brentuximab Vedotin⁵⁰, HDAC-⁵¹, mTOR-⁵² und Checkpoint-Inhibitoren⁵³ kontrovers diskutiert.

Mittlerweile werden dosisreduzierte Konditionierungsregimen favorisiert.⁵⁴⁻⁵⁶ Die Dosisintensität scheint bei Kindern eine Bedeutung zu haben und wird auch bei adulten Patienten berücksichtigt.^{57,58}

Die Behandlung rezidivierter oder refraktärer pädiatrischer und adoleszenter Hodgkin-Patienten sollte standardisiert in Therapieprotokollen erfolgen bzw. nach Experten-Empfehlungen.

Referenzen:

38 Schellong G, Dörffel W, Claviez A, Körholz D, Mann G, Scheel-Walter HG et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. J Clin Oncol 2005; 23(25): 61816189.

39 Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T, Pacquement H, Donadieu J, Lambilliotte A et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Societe

- Francaise de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *Br J Haematol* 2012; 158(5): 649-656.
- 40 Shankar A, Hayward J, Kirkwood A, McCarthy K, Hewitt M, Morland B et al. Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma--results of the UK HD3 relapse treatment strategy. *Br J Haematol* 2014; 165(4): 534-544.
- 41 Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. *J Clin Oncol* 2009; 27(9): 1456-1461.
- 42 Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH et al. Timeintensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13(10): 1628-1635.
- 43 Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(1): 35-41.
- 44 Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P, Salvi F, Rusconi C, Pulsoni A et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Br J Haematol* 2014; 166(1): 140-142.
- 45 Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96(4): 1280-1286.
- 46 Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065-2071.
- 47 Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Jürgens M et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017; 28(6): 1352-1358.
- 48 Martinez C, Canals C, Sarina B, Alessandrino EP, Karakasis D, Pulsoni A et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24(9): 2430-2434.
- 49 Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(Suppl 2): S16-S24.
- 50 Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 363(19): 1812-1821.
- 51 Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D, Zinzani PL, Ong TC, Prince HM et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30(18): 2197-2203.
- 52 Guarini A, Minoia C, Giannoccaro M, Rana A, Iacobazzi A, Lapietra A et al. mTOR as a target of everolimus in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma. *Curr Med Chem* 2012; 19(7): 945-954.
- 53 Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311-319.
- 54 Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365(9475): 1934-1941.
- 55 Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2007; 26(3): 455-462.
- 56 Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97(2): 310-317.

57 Claviez A, Canals C, Dierickx D, Stein J, Badell I, Pession A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009; 114(10): 2060-2067.

58 Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, Peggs K, Briones J, Corradini P et al. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol* 2016; 27(12): 2251-2257.

NCCN, 2021 [12].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Pediatric Hodgkin Lymphoma: Version 3.2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur spezifischen Therapie für Kinder und Jugendliche mit HL, wird die LL ergänzend dargestellt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierte Version vom 18. März 2021.

LoE/GoR

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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Recommendations

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Treatment for Relapsed or Refractory Disease

- Consider the following when selecting re-induction or subsequent therapy:
 - ▶ Referral to a center with expertise given lack of data
 - ▶ Clinical trial enrollment
 - ▶ Primary therapy and prior RT exposure
 - ▶ Cumulative short- and long-term toxicity
 - ▶ Opportunity to harvest stem cells
 - ▶ Fertility preservation (option for some patients); refer to fertility clinic for further discussion when able prior to initiation of chemotherapy.
- Consider use of RT as part of therapy for relapsed/refractory disease.
- Additional options may be considered for patients over the age of 18, see [NCCN Guidelines for Hodgkin Lymphoma](#).

Relapsed/Refractory Disease			
	Re-Induction Therapy Options ^b (in alphabetical order)	Subsequent Therapy Options ^d (in alphabetical order)	Maintenance (post-transplant)
CHL	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin + bendamustine^{c,6} • Brentuximab vedotin + gemcitabine^{c,7} • Brentuximab vedotin + nivolumab^{c,8} • DHAP (dexamethasone, cytarabine, cisplatin) • GV (gemcitabine, vinorelbine)^c • IEP-ABVD (ifosfamide, etoposide, prednisone; doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine)⁹ • IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)¹⁰ • IV (ifosfamide, vinorelbine)¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib, ifosfamide, + vinorelbine¹² • Nivolumab^{c,e,13,14} • Pembrolizumab^{c,e,f,15,16} • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin)¹⁷ • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)¹⁸ • EPIC (etoposide, prednisolone, ifosfamide, cisplatin)¹⁹ 	Useful in certain circumstances, for select high-risk ⁹ patients: <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin^{h,20}

References

- ^b Reasonable to try multiple different re-induction regimens as needed prior to ASCR to minimize disease burden with a goal of achieving a metabolic CR prior to transplant.
- ^c Should be considered in patients heavily pretreated (with platinum or anthracycline-based chemotherapy) or if a decrease in cardiac function is observed.
- ^d Subsequent therapy options include re-induction options that were not previously used.
- ^e Emerging data are showing utility as a re-induction option; consider for subsequent therapy if not previously used.
- ^f Pembrolizumab is indicated for the treatment of pediatric patients with refractory CHL, or who have relapsed after 2 or more prior lines of therapy.
- ^g High-risk: any patient with progressive disease, refractory disease, or relapse within 1 year of original diagnosis.
- ^h For relapsed CHL, brentuximab vedotin is indicated for the treatment of adult patients after failure of autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT) or after failure of at least two prior multi-agent chemotherapy regimens in patients who are not auto-HSCT candidates. It is not currently approved for pediatric patients.

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

Version 3.2021, 03/19/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PHL-E
2 OF 3

Hintergrund:

Relapsed or Refractory CHL

Although the outcomes for pediatric HL are excellent, approximately 10% of patients with early-stage disease and up to 25% of patients with advanced-stage disease experience relapse.^{8,59,60} For patients with relapsed or refractory disease, treatment options include standard-dose chemotherapy (re-induction therapy), high-dose chemotherapy with ASCR, or novel approaches.⁵⁹ Re-induction regimens can be divided into four major categories.⁵⁹

1) **Platinum-based regimens** including: DHAP⁶¹ (dexamethasone, cytarabine, and cisplatin); EPIC⁶² (etoposide, prednisolone, ifosfamide, and cisplatin); and GDP⁶³ (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin). In a study of patients with relapsed/refractory (R/R) HL (n = 102; median age, 34 years; range, 21–64 years), the response rate after 2 cycles of DHAP was 89%.⁶¹ In a retrospective study of 80 children with relapsed or primary refractory HL, treatment with the EPIC regimen (55% of patients received stem cell transplant after first relapse following EPIC regimen) resulted in a 5-year OS and progression-free survival (PFS) from relapse of 75.8% and 59.9%, respectively.⁶² In a study of patients with R/R HL (n

= 23; median age, 36 years; range, 19–57 years) the response rate after 2 cycles of GDP was 69.5%.⁶³

2) **Ifosfamide-/etoposide-based regimens** including: ICE⁶⁴ (ifosfamide, carboplatin, and etoposide); IEP-ABVD⁶⁵ (ifosfamide, etoposide, prednisone, doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine); IV⁶⁶ (ifosfamide, and vinorelbine); and a regimen composed of bortezomib and IV.⁶⁷ The ICE regimen was developed to decrease non-hematologic toxicities observed with cisplatin-containing regimens.^{60,64} In a study of patients with primary refractory or relapsed HL (n = 65; median age, 27 years; range, 12–59 years), after treatment with 2 biweekly cycles of ICE, patients who responded to therapy received HDT/ASCR and IFRT. In this study, the response rate to ICE was 88% and the EFS for patients who underwent transplantation was 68%.⁶⁴

In a study of patients with progressive or relapsed HL (n = 167; median age, 14.7 years; range, 4.3–24.5 years), patients were treated with 2 to 3 cycles of IEP alternating with 1 to 2 cycles of ABVD, and supplemented by additional chemotherapy.⁶⁵ Involved disease sites were also treated with individualized doses of RT. After 10 years, the DFS and OS rates were 62% and 75%, respectively.⁶⁵ This study also identified 3 risk groups defined as *progressive disease* on or within 3 months of primary treatment, which had the worst prognosis (DFS/OS rates of 41% and 51%, respectively); *early relapse* 3–12 months from primary treatment with improved OS (DFS/OS rates of 55% and 78%, respectively); and *late relapse* over 12 months from primary treatment, which had significantly better DFS (DFS/OS rates of 86% and 90%, respectively), even though this group did not receive stem cell transplantation in second CR.^{59,65}

In a study evaluating the efficacy of the IV regimen, 66 patients younger than 30 years of age with R/R HL were treated with 2 cycles of IV.⁶⁶ The overall response rate (ORR) of 72% allowed most of the patients to

undergo subsequent stem cell transplantation.⁶⁶ It is worth noting that this regimen eliminates etoposide, a chemotherapeutic agent associated with secondary malignancy after transplantation.^{66,68} Addition of bortezomib to the IV regimen does not improve anatomic CR after 2 cycles, but may improve the ORR at the completion of therapy.⁶⁷

3) **Gemcitabine-based regimens** including: GV⁶⁹ (gemcitabine and vinorelbine); and IGEV⁷⁰ (ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine). The GV regimen was evaluated in heavily pretreated pediatric patients with R/R HL (n = 30; median age, 17.7 years; range, 10.7–29.4 years).⁶⁹ All patients had received at least 2 prior chemotherapy regimens and 17 patients had undergone prior autologous stem cell transplantation (ASCT). Overall, 19 of 25 patients had measurable responses for an observed response rate of 76%.⁶⁹ Patients who had received transplant before GV tended to respond to therapy over patients who had not received transplant.⁶⁹ In a study of 12 pediatric patients with primary refractory or relapsed HL (age range, 8–16 years), the ORR to IGEV was 100%, with 58% CRs and 42% PRs.⁷⁰ The 5-year second EFS and OS rates were 83.0% ± 11.0% and 90.0% ± 9.5%, respectively.⁷⁰

4) **Targeted therapy and immunotherapy-based regimens** include brentuximab vedotin combined with bendamustine,⁷¹ gemcitabine,⁷² or nivolumab;⁷³ or single-agent nivolumab^{74,75} or single-agent pembrolizumab.^{76,77} In a group of heavily pretreated patients at least 18 years of age with R/R HL (n = 64) and anaplastic large cell lymphoma (n = 1), the safety and clinical activity of brentuximab vedotin and bendamustine was evaluated.⁷¹ An overall response was achieved in 29 of 37 patients (78%).⁷¹ In a COG study (AHOD1221), the safety and efficacy of brentuximab vedotin and gemcitabine was evaluated in children and young adults with primary refractory or early relapsed HL (n = 46; aged <30 years).⁷² Of 42 evaluable patients, 24 (57%) had a CR within the first 4 cycles of treatment; 4 of 13 patients (31%) with a PR or stable disease had all target lesions with Deauville scores of ≤2 after 4 cycles of treatment.⁷² Using a Deauville score threshold of ≤3, 28 of 42 (67%) achieved a CR.

The combination of brentuximab vedotin and nivolumab, a human monoclonal PD-1–directed antibody, has been evaluated as initial salvage therapy in adult patients with R/R HL prior to ASCT with a CR rate of 61% after 4 cycles and no increase in toxicities compared to either agent alone.⁷⁸ For patients who underwent ASCT after the combination, the 2-year PFS was 91%.⁷⁹ In a phase II study of children and AYA patients with R/R HL (n = 44; median age range, 9–30 years), patients were treated with 4 cycles of brentuximab vedotin and nivolumab experienced complete metabolic response (CMR) and ORR of 59% and 82%, respectively (according to blinded independent central review).⁷³ No grade 3 or 4 immune mediated adverse events were observed.

Multiple studies have also demonstrated efficacy of nivolumab and pembrolizumab, another human monoclonal PD-1–directed antibody, in adult patients with R/R HL.⁷⁴⁻⁷⁶ In a study evaluating the efficacy of pembrolizumab in pediatric patients with R/R PD-L1-positive solid tumors or lymphomas (n = 154 evaluable patients; median age, 13 years; interquartile range [IQR], 8–15 years), 9 of 15 patients with R/R HL achieved an objective response (60%).⁷⁷ In the phase III KEYNOTE-204 study, heavily pretreated adult patients with R/R CHL were randomized to receive either pembrolizumab or brentuximab vedotin (n = 300 evaluable patients; pembrolizumab arm, n = 148; brentuximab vedotin arm, n = 152; aged ≥18 years).⁸⁰ The median PFS in the pembrolizumab treatment arm was statistically longer than the brentuximab vedotin treatment arm (13.2 months vs. 8.3 months, respectively; HR, 0.65; 95% CI, 0.48–0.88; P = .00271).⁸⁰

Because no randomized trials have been conducted to compare re-induction regimens, none of the regimens is considered to be superior to the other.⁶⁰ At this stage, desired qualities in a regimen are low toxicity and high efficacy, and other goals of therapy are to obtain cytoreduction/CR before transplant, and to harvest peripheral blood stem cells for ASCT.⁵⁹

In general, two post-transplant treatment options may be considered including: 1) maintenance therapy with brentuximab vedotin (especially useful in patients with high-risk features including progressive disease, refractory disease, or relapse within 1 year of diagnosis);⁸¹ and 2) RT consolidation after HDT/ASCR. Multiple studies support the addition of RT in the transplant setting by showing benefit for local tumor control and improved EFS/OS/disease-free survival (DFS).^{60,82,83}

NCCN Recommendations for Relapsed or Refractory CHL

Histologic confirmation with biopsy is recommended before initiating treatment for relapsed or refractory disease. If the biopsy is negative, the panel recommends either observation with short-interval follow-up or additional workup if high index of suspicion. If the biopsy is positive, the panel recommends enrolling the patient in a clinical trial if available, and referral to or consulting with a center of expertise as several options exist for the treatment of R/R disease, and lack of data to support one regimen over another.

Typically, patients are treated with re-induction therapies, and after a PET/CT or PET/MRI assessment, if metabolic CR is observed (Deauville score ≤ 3), treatment can be followed up with HDT/ASCR with or without ISRT and with or without maintenance therapy. In general, RT is performed as consolidation after transplant. If unable to achieve a metabolic CR, RT may be used before transplant.

In certain cases, patients may avoid ASCR. These include patients with initial stages other than IIIB or IVB, patients who have no prior exposure to RT, patients with duration of first CR >1 year, and patients with no extranodal disease or B symptoms at relapse. In these patients, re-induction therapy plus ISRT may be considered for initial treatment of R/R HL.

After initial re-induction therapy, an assessment with PET/CT or PET/MRI is recommended to evaluate response. If PET-negative, patients may be observed with short-interval follow-up. If PET-positive, subsequent therapy options should be considered, including re-induction options that were not previously used.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2021)
am 10.03.2021**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Lymphoma] this term only
2	MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3	(germinoblastom* OR reticulolymphosarcom*):ti,ab,kw
4	hodgkin*:ti,ab,kw
5	((granulom* OR lymphogranulom*) NEAR/3 malignan*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Mar 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.03.2021

#	Suchfrage
1	Hodgkin Disease[mh]
2	hodgkin*[tiab]
3	(granulom*[tiab] OR lymphogranulom*[tiab]) AND malignan*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) 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

#	Suchfrage
	(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]))))))))
6	(#5) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.03.2021

#	Suchfrage
1	Lymphoma[mh:noexp]
2	Hodgkin Disease[mh]
3	germinoblastom*[tiab] OR reticulolymphosarcom*[tiab]
4	hodgkin*[tiab]
5	(granulom*[tiab] OR lymphogranulom*[tiab]) AND malignan*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 10.03.2021]. (Clinical Practice Guideline; Band LYHE-002 Version 12). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Amraee A, Evazi MR, Shakeri M, Roozbeh N, Ghazanfarpour M, Ghorbani M, et al.** Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. Clin Transl Oncol 2019;21(8):1093-1103.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung eines Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) bei malignen Lymphomen (Interim-Staging) vom 19. Februar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2199/2015-02-19_QS-PET-malig-Lymphome_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung): in der Fassung vom 21. März 2006; veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 (S. 4 466); in Kraft getreten am 1. April 2006; geändert am 20. November 2020; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.02.2021 B6); in Kraft getreten am 20. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2392/KHMe-RL_2020-11-20_iK-2021-02-20.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Juni 2017 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-272/2017-06-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_nAWG_D-267.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 - Brentuximab Vedotin [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-47/2013-05-16_Geltende-Fassung_Brentuximab%20Vedotin_D-037.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. November 2017 - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-292/2017-11-17_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-288.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Januar 2017 - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation) [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-256/2017-01-19_Geltende-Fassung_Brentuximab%20Vedotin_nAWG_D-253.pdf.

9. **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).** Hodgkin-Lymphom [online]. AWMF-Registernummer: 025/012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012l-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf.
10. **Goldkuhle M, Dimaki M, Gartlehner G, Monsef I, Dahm P, Glossmann JP, et al.** Nivolumab for adults with Hodgkin's lymphoma (a rapid review using the software RobotReviewer). Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(7):Cd012556. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012556.pub2>.
11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; S3-Leitlinie, Langversion 3.0 [online]. AWMF-Registernummer: 018/029. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 10.03.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pediatric Hodgkin Lymphoma: Version 3.2021 [online]. 18.03.2021. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 23.03.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_hodgkin.pdf.
13. **Zhang X, Chen L, Zhao Y, Yin H, Ma H, He M.** Safety and efficacy in relapsed or refractory classic Hodgkin's lymphoma treated with PD-1 inhibitors: a meta-analysis of 9 prospective clinical trials. Biomed Res Int 2019;2019:9283860.
14. **Zhou H, Fu X, Li Q, Niu T.** Safety and efficacy of anti-PD-1 monoclonal antibodies in patients with relapsed or refractory lymphoma: a meta-analysis of prospective clinic trails. Front Pharmacol 2019;10:387.