



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2021-B-107-z Obinutuzumab**

Stand: Mai 2021

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

### Obinutuzumab

[zur Behandlung des refraktären follikulären Lymphoms]

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

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i></p> <p>Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und follikulärer Lymphome Grad 3B.</p>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Strahlentherapie</li><li>• Allogene und autologe Stammzelltransplantation</li></ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Obinutuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2016)</li><li>• Idelalisib (Beschluss vom 16. März 2017)</li></ul> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 01.04.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Off-Label-Indikation für Fludarabin: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (FCM-R) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell-, Marginalzonen-, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab).</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung</u> Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
<b>Antineoplastische Mittel</b>	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter  Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen

Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome

Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
<b>Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom im Anwendungsgebiet:</b>	
<b>Antineoplastische Mittel</b>	
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
<b>Immunstimulanzien</b>	
Interferon alfa-2a L03AB05 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Folliculäres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Folliculäre Lymphome: Therapie folliculärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.
<b>Immunsuppressiva</b>	
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID®	Folliculäres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem folliculärem Lymphom (Grad 1 – 3a)
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben
<b>Radiotherapeutika</b>	
Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin®	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven folliculären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2021-B-107-z**

Auftrag von:           Abteilung Arzneimittel  
Bearbeitet von:       Abteilung Fachberatung Medizin  
Datum:                 23. November 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	7
2 Systematische Recherche.....	7
3 Ergebnisse.....	8
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	8
3.2 Cochrane Reviews .....	13
3.3 Systematische Reviews.....	14
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	75
Referenzen .....	77

## Abkürzungsverzeichnis

<b>alloHSCT</b>	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
<b>alloSZT</b>	Allogene Stammzelltransplantation
<b>AMED</b>	Allied and Complementary Medicine Database
<b>AM-RL</b>	Arzneimittel-Richtlinie
<b>AP</b>	Anterior Posterior
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>ASZT</b>	Autologe Stammzelltransplantation
<b>ATG</b>	Antithymozytenglobulin
<b>autoSZT</b>	Autologe Stammzelltransplantation
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
<b>BAnz</b>	Bundesanzeiger
<b>BCCA</b>	British Columbia Cancer Agency
<b>BCL2</b>	B-Cell Lymphoma 2
<b>BCNU</b>	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
<b>BEAM</b>	BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
<b>B-NHL</b>	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
<b>BR</b>	Bendamustin, Rituximab
<b>CAR</b>	Chimärer Antigenrezeptor
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CENTRAL</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>CEPP</b>	Cyclophosphamid, Etoposid, Procarbazin, Prednison
<b>CHOP</b>	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
<b>CI</b>	Konfidenzintervall
<b>CINAHL</b>	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
<b>CLL</b>	Chronisch lymphatische Leukämie
<b>CMA</b>	Canadian Medical Association
<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>CNS</b>	Zentrales Nervensystem
<b>CR</b>	Komplette Remission
<b>CT</b>	Computertomographie



<b>CTCL</b>	Kutanes T-Zell-Lymphom
<b>CVP</b>	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
<b>DFS</b>	Erkrankungsfreies Überleben
<b>DKG</b>	Deutsche Krebsgesellschaft
<b>DKH</b>	Deutsche Krebshilfe
<b>DLBCL</b>	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
<b>DLI</b>	Donorlymphozyten-Infusion
<b>DSG</b>	Disease Site Group
<b>EBMT</b>	Europäische Gruppe für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ECRI</b>	ECRI Guidelines Trust
<b>EFS</b>	Ereignisfreies Überleben
<b>Embase</b>	Excerpta Medica
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FCM</b>	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FL</b>	Follikuläres Lymphom
<b>FLIPI</b>	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
<b>FND</b>	Fludarabin, Mitoxantron, Dexamethason
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GC</b>	Guideline Committee
<b>GDP</b>	Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GoR</b>	Grade of Recommendations
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
<b>GvHD</b>	Graft-versus-Host-Disease
<b>GvL</b>	Graft-versus-Lymphom-Effekt
<b>Gy</b>	Gray
<b>H&amp;P</b>	History and Physical Examination
<b>HDCT</b>	Hochdosis-Chemotherapie
<b>HDT</b>	Hochdosistherapie

<b>HIV</b>	Humanes Immundefizienz-Virus
<b>HLA</b>	Humanes Leukozyten-Antigen
<b>HP</b>	Helicobacter pylori
<b>HP-PAC</b>	Lansoprazol, Clarithromycin, Amoxicillin
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IFRT</b>	Involved Field-Strahlentherapie
<b>iNHL</b>	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
<b>IPI</b>	International Prognostic Index
<b>ISRT</b>	Involved Site-Strahlentherapie
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>LDH</b>	Lactatdehydrogenase
<b>LoE</b>	Level of Evidence
<b>MAC</b>	Methotrexat, Actinomycin D, Cyclophosphamid
<b>MALT</b>	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
<b>MCL</b>	Mantelzelllymphom
<b>MDS</b>	Myelodysplastisches Syndrom
<b>MEP</b>	Mitomycin C, Etoposid, Cisplatin
<b>MZL</b>	Marginalzonenlymphom
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NE</b>	Not Estimable
<b>NHL</b>	Non-Hodgkin-Lymphom
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMZL</b>	Nodales Marginalzonenlymphom
<b>NRM</b>	Nicht-rezidivbedingte Mortalität
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OS</b>	Gesamtüberleben
<b>PA</b>	Posterior Anterior
<b>PD-1</b>	Programmed Cell Death Protein 1
<b>PD-L1</b>	Programmed Cell Death-Ligand 1
<b>PEC</b>	Cisplatin, Epirubicin, Cyclophosphamid
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomografie
<b>PFS</b>	Progressionsfreies Überleben

<b>PI3K</b>	Phosphatidylinositol-3-Kinase
<b>POP</b>	Parallel-Opposed Pair
<b>PR</b>	Teilweises Ansprechen
<b>PTCL</b>	Peripheres T-Zell-Lymphom
<b>QOL</b>	Quality of Life
<b>R</b>	Rituximab
<b>R-CHOP</b>	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
<b>RCT</b>	Randomisierte kontrollierte Studie
<b>R-CVP</b>	Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
<b>R-DHAP</b>	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
<b>R-FCM</b>	Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
<b>R-FM</b>	Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron
<b>RIC</b>	Intensitätsreduzierte Konditionierung
<b>R-ICE</b>	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
<b>R-MCP</b>	Rituximab, Mitoxantron, Chloambucil, Prednison
<b>RR</b>	Relatives Risiko
<b>R-TBM</b>	Rituximab, Thiotepa, Busulfan, Melphalan
<b>SAGE</b>	Standards and Guidelines Evidence
<b>SCT</b>	Stammzelltransplantation
<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMZL</b>	Splenisches Marginalzonenlymphom
<b>SSCI</b>	Social Sciences Citation Index
<b>TBI</b>	Ganzkörperbestrahlung
<b>TRIP</b>	Turn Research into Practice Database
<b>TTP</b>	Zeit bis zur Progression
<b>VerfO</b>	Verfahrensordnung
<b>WHO</b>	World Health Organization

## **1 Indikation**

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem follikulärem Lymphom nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Follikuläres Lymphom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.06.2020 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 246 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 10 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

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

---

#### Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020 [3].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL); Anlage VI: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten

VI. Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)

1. Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u. a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

b) Behandlungsziel:

Palliative Therapie, Verlängerung der Überlebenszeit

c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation NHL (ohne supportive Therapie) zugelassen:

Vinca-Alkaloide: Vincristin, Vinblastin (2nd line)

Anthrazykline und Analoga: Adriamycin (nur zur Therapie hochmaligner NHL), Epirubicin, Mitoxantron

Podophyllotoxinderivate: Etoposid (nur intermediär und hochmaligne NHL)

Folsäure-Analoga: Methotrexat

Stickstoff-Lost-Analoga: Cyclophosphamid, Chlorambucil, Trofosfamid, Ifosfamid

Pyrimidin-Analoga: Cytarabin

Nitrosoharnstoff: Bendamustin

Cytotoxische Antibiotika: Bleomycin (nur intermediär und hochmaligne NHL)

Glucocorticoide: Prednisolon, Prednison

Amidohydrolase: Asparaginase (nur bei pädiatrischen NHL)

Anti-CD20-Antikörper: Rituximab, Ibritumomab-Tiuxetan

Interferon: Interferon-alfa (nur follikuläres NHL)

d) Spezielle Patientengruppe:

Mit systemischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit krankheitsbedingten Symptomen und/oder dem Nachweis der fortschreitenden Lymphomerkrankung

e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:

Patienten mit multiplem Myelom oder Haarzelleukämie sollten nicht behandelt werden.

Es sind die in den Fachinformationen genannten Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. In der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, dass darüber hinaus bei Patienten mit niedrig oder intermediär malignen NHL zusätzliche Einschränkungen bestehen.

- f) Dosierung (z. B. Mono- oder Kombinationstherapie, gleichzeitig, zeitversetzt, Abstand usw.):

R-FCM-Regime (Forstpointner R. et al., 2004):

Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v., Tag 1-3

Cyclophosphamid 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v., Tag 1-3

Mitoxantron 8 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v., Tag 1\*

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i.v. Tag 0\*

Zykluswiederbeginn Tag 29

\* Bei Kombination von Rituximab und zytostatischer Chemotherapie wurde bei CLL-Patienten während des ersten Zyklus häufig ein – teilweise auch klinisch kritisches – Tumorlysesyndrom beobachtet. Deshalb wird auch bei Patienten mit anderen Formen des niedrig malignen NHL, insbesondere wenn Patienten eine hohe Tumormasse aufweisen, empfohlen, beim ersten Zyklus Rituximab am Tag 0 mindestens 24 Stunden vor Beginn der zytostatischen Chemotherapie zu verabreichen, um ein kritisches Tumorlysesyndrom rechtzeitig zu erkennen und nicht durch sofort anschließende Gabe zytostatischer Chemotherapie zu verstärken. Erst wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren, kann das Intervall zwischen Rituximab und zytostatischer Chemotherapie verkürzt werden und Rituximab an Tag 1 verabreicht werden. Beim R-FCM-Regime wird bei Patienten mit hoher Tumormasse empfohlen, beim ersten Zyklus kein Mitoxantron zu verabreichen, sondern Mitoxantron erst zu verabreichen, wenn beim vorherigen Zyklus keine Zeichen einer klinisch relevanten Tumorlyse erkennbar waren.

Bei Anwendung von Fludarabin und den anderen genannten Medikamenten sind die in der jeweiligen Fachinformation enthaltenen Angaben zur Art der Applikation, Verdünnung, Dauer der Infusion, notwendigen Begleitmedikation, Sicherheitsmaßnahmen, Kontraindikationen usw. zu beachten.

- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:

Bei FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron) wurden in einer Phase 3-Studie 4 Zyklen in 4-wöchentlichen Abständen als Rezidivtherapie verabreicht (Forstpointner R. et al., 2004). Bei gutem Ansprechen und längerer Remissionsdauer muss bei erneutem Lymphomprogress die Wiederholung der Behandlung mit Nutzen und Risiken der therapeutischen Alternativen abgewogen werden. In der Mehrzahl der Studien wurden nicht mehr als 6, in wenigen Studien auch 8 Zyklen Fludarabin-haltiger Chemotherapie ununterbrochen in 4-wöchentlichen Abständen gegeben. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin, die durch Kombination mit anderen immunsuppressiv wirksamen Substanzen wie Cyclophosphamid oder Rituximab und durch den krankheitsimmanenten Immundefekt von Patienten mit NHL noch verstärkt wird, kann bei längerer ununterbrochener Gabe ein erhöhtes Risiko für vital bedrohliche Infektionen nicht ausgeschlossen werden.

h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Bei Progression der Lymphomkrankung, fehlendem Ansprechen oder inakzeptabler Toxizität soll Fludarabin abgesetzt werden.

i) Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind:

Bei Kombination von Fludarabin mit anderen immunsuppressiven und/oder hämatotoxischen Substanzen, wie Cyclophosphamid, Mitoxantron oder Rituximab, ist mit einer Zunahme der Hämatotoxizität und der Immunsuppression zu rechnen.

j) Weitere Besonderheiten:

Fludarabin-haltige Therapieschemata sollten ausschließlich von Ärzten / Ärztinnen für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie angewandt werden. Aufgrund der starken immunsuppressiven Wirkung von Fludarabin muss die frühzeitige Diagnose und Therapie von Infektionen gewährleistet werden. Zur Pneumocystisprophylaxe bei Therapie mit Purinanaloga wird die Gabe von Cotrimoxazol empfohlen, auch wenn dies in Studien nicht als Standard angegeben bzw. sogar ausdrücklich nicht vorgesehen war. Die Entwicklung einer Hämolyse muss rechtzeitig erkannt und Fludarabin ggf. abgesetzt werden.

Bei Lymphomprogress unter Therapie mit Fludarabin wird der Wechsel zu einem anderen Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigem Therapieschema nicht empfohlen. So weit angegeben, wurden in den relevanten klinischen Studien zur Erprobung von Fludarabin Patienten, die bereits Fludarabin oder andere Purinanaloga erhalten hatten, ausgeschlossen. Wirksamkeit und Sicherheit eines weiteren Fludarabin- oder Purinanaloga-haltigen Therapieschemas nach Resistenz auf Fludarabin können deshalb nicht bewertet werden.

k) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:

Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Fludarabin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Actavis Nordic A/S und Actavis Group PTC ehf, Genzyme Europe B.V., HEXAL AG, Neocorp AG, TEVA GmbH.

In Bezug auf die Kombination von Fludarabin und Rituximab haben die folgenden pharmazeutischen Unternehmer für ihre Rituximab-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:

Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG Roche Registration GmbH

Nicht verordnungsfähig sind in diesen Konstellationen Arzneimittel anderer pharmazeutischer Unternehmer, da diese keine entsprechende Erklärung abgegeben haben.

2. Anforderungen an eine Verlaufsdocumentation gemäß § 30 Absatz 4 AM-RL:  
entfällt

---

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017 [4].**

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

**Zugelassene Anwendungsgebiete** (Stand: 15. September 2016)

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

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, für die keine anderen Therapien geeignet sind.

Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

**Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Anwendungsgebiet 1

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

Teilpopulation 1a

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Teilpopulation 1b

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Ibrutinib oder Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Anwendungsgebiet 2

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen



Anwendungsgebiet 3
--------------------

Zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär gegenüber zwei vorausgegangenen Therapielinien ist.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

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

Da erforderliche Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

---

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [2].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet), vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Obinutuzumab gemäß dem Beschluss vom 5. Februar 2015 [26.02.2015 B1] nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

**Zugelassenes Anwendungsgebiet** (laut Zulassung vom 13.06.2016)

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

**Ausmaß des Zusatznutzens**

nicht quantifizierbar

### **3.2 Cochrane Reviews**

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

### **3.3 Systematische Reviews**

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

### 3.4 Leitlinien

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [5].

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

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

#### Zielsetzung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)) und MEDLINE ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) mit dem Suchbegriff „lymphoma“ nach relevanten Leitlinien gesucht.

Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

##### LoE

Tabelle 1: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

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

## GoR

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

*Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade*

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

*Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke*

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

## Empfehlungen

### 11. Therapie des Rezidivs

#### 11.1 Chemoimmuntherapie

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

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

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

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

11.4.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens
11.5.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

### Hintergrund

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

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

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

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 % (68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von

fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

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

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

#### Hintergrund

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

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

## Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab vorthera­piert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) im wöchentlichen Abstand eine Responserate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responserate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responserate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit 375mg/m<sup>2</sup> in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

## Hintergrund

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

## Referenzen

[217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.



- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.
- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.

## 11.2. Neue Substanzen

### 11.2.1. Neue Substanzen mit Zulassung beim follikulären Lymphom

#### 11.2.1.1. Idelalisib

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

	Starker Konsens
--	-----------------

## Hintergrund

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

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

## 11.2.2. Neue Substanzen ohne Zulassung, jedoch breiter Studienlage

### 11.2.2.1. Lenalidomid

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

## Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim follikulären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrate bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrate von 53 % (20 %

komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidierten folliculären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit folliculärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

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

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

#### Hintergrund

##### Copanlisib und Duvelisib

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

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3

in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

#### Ibrutinib

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

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

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

#### Venetoclax

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

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

#### Checkpoint-Inhibitoren

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

**Referenzen**

- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeschna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.
- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:suppl.15\_7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruvilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeschna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naive patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.
- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.

### 11.3. Erhaltungstherapie

#### 11.3.1. Rituximab

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

	Starker Konsens
--	-----------------

#### Hintergrund

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

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

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

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

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

#### Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-

Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiert ist.

### 11.3.2. Obinutuzumab

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

#### Hintergrund

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

#### Referenzen

- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [287] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2016;17:1081-1093.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

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

#### 11.4. Strahlentherapie

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

##### Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebietes und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen (off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten. Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2 x 2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

#### 11.5. Autologe Transplantation

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

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

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

##### Hintergrund

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

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection



bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

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

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.
- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.
- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

#### Patientenselektion

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

#### Stammzellpräparat

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

#### Hochdosisregime

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

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

### Hintergrund

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

### Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
- [328] Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.

- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.
- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.

## **11.6. Allogene Transplantation**

### **11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim follikulären Lymphom**

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

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

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

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

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

### 11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

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

#### Hintergrund

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

#### Krankheitsspezifische Kriterien Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim follikulären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim follikulären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu

geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

Patientenspezifische Kriterien Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos
---

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim follikulären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären follikulären Lymphom 5-Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine follikuläre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

### 11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patienten mit chemosensitivem follikulärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.
	Starker Konsens

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

#### Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)
--

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

Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensitiver Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

#### Konditionierungsregime

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

#### Spenderauswahl

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

#### Hintergrund

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

#### Referenzen

- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.

- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.
- [347] Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.
- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age ≥40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.

[367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.

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

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020 [7].

### B-Cell Lymphomas

siehe auch: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020 [6].

#### Zielsetzung

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

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext<sup>1</sup>,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

#### Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in FL [and] MLZs published since the previous Guidelines update [...].

#### LoE/GoR

*Tabelle 4: 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.

<sup>1</sup> Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').



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.

Sonstige methodische Hinweise

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

## Empfehlungen

### Follicular lymphoma (grade 1-2)

STAGE	INITIAL THERAPY	RESPONSE TO THERAPY <sup>n</sup>	FOLLOW-UP <sup>o</sup>
Stage I or Contiguous stage II  Stage I, II  Non-contiguous stage II	ISRT <sup>j,k</sup> (preferred) or Anti-CD20 monoclonal antibody <sup>l</sup> ± chemotherapy (See FOLL-B) + ISRT <sup>j</sup> (category 2B) <sup>m</sup>  Anti-CD20 monoclonal antibody <sup>l</sup> ± chemotherapy (See FOLL-B) <sup>m</sup> ± ISRT <sup>j</sup> for local palliation <sup>l</sup> or Observation <sup>k</sup>	CR or PR  NR → See Stage III, IV (FOLL-4)  CR  PR or NR → Consider ISRT <sup>j</sup> if not previously given  CR or PR  NR → See Stage III, IV (FOLL-4)	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 10px;">See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</div> Clinical • H&P and labs every 3–6 mo for 5 y and then annually or as clinically indicated Surveillance imaging • Up to 2 y post completion of treatment: C/A/P CT scan with contrast no more than every 6 mo • >2 y: No more than annually  • Progressive disease, <sup>n,p</sup> see Stage III, IV (FOLL-4) • For transformation, see FOLL-6

<sup>j</sup> See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

<sup>k</sup> Observation may be appropriate in circumstances where potential toxicity of involved-site RT (ISRT) or systemic therapy outweighs potential clinical benefit in consultation with a radiation oncologist.

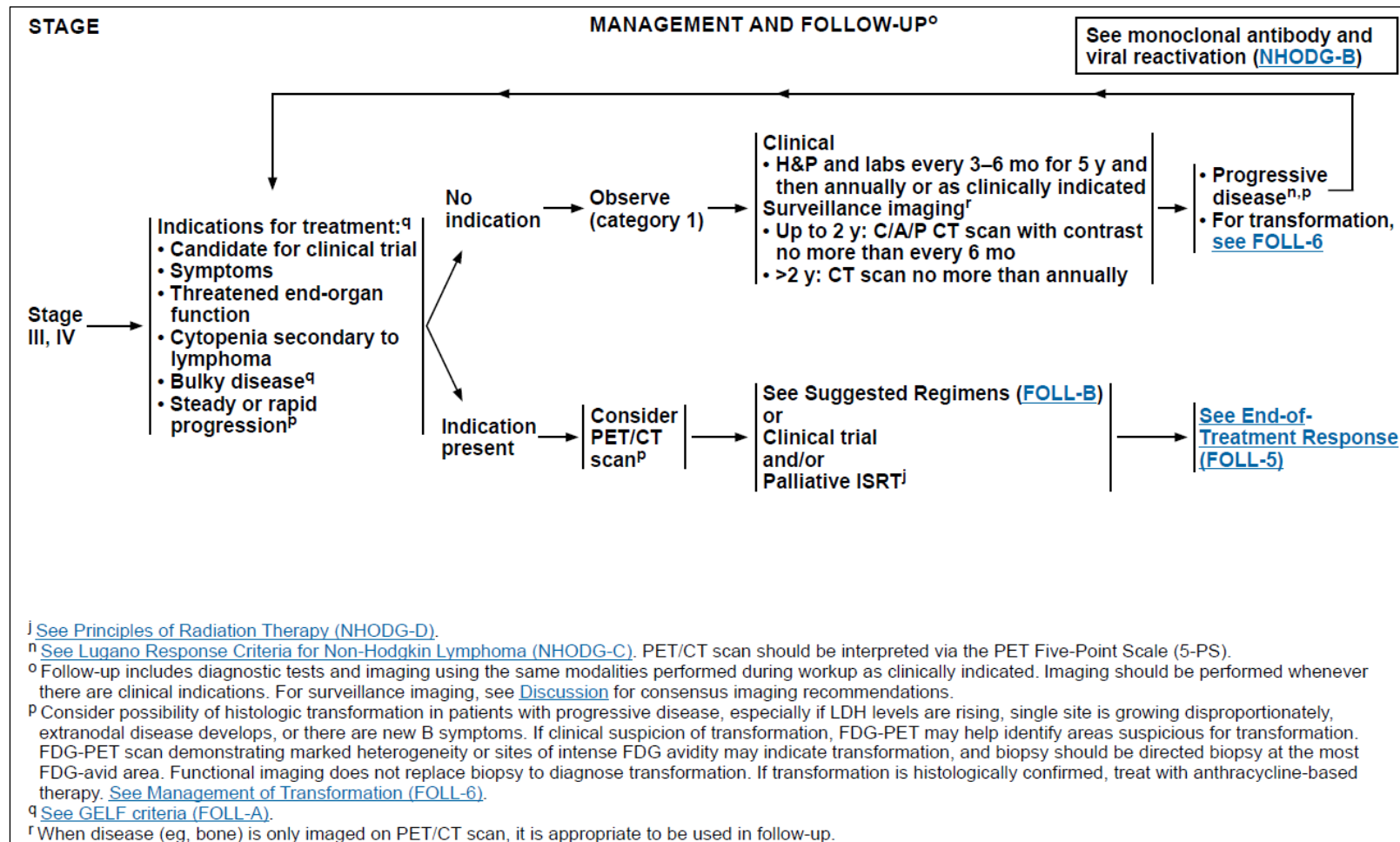
<sup>l</sup> Anti-CD20 monoclonal antibodies include rituximab or obinutuzumab. Obinutuzumab is not indicated as single-agent therapy.

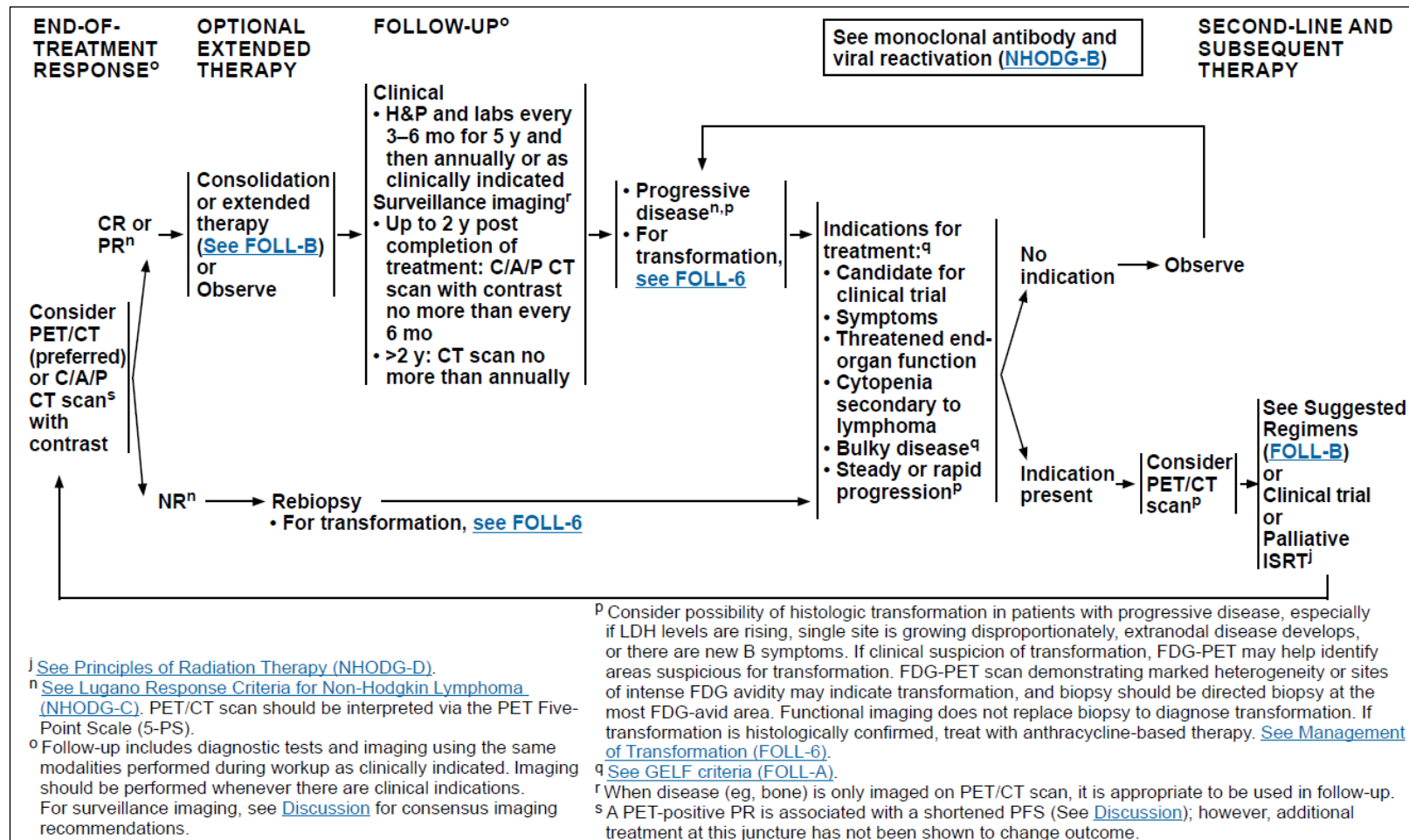
<sup>m</sup> Initiation of chemotherapy or more extended RT can improve failure-free survival (FFS), but has not been shown to improve overall survival. These are options for therapy.

<sup>n</sup> See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

<sup>o</sup> Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

<sup>p</sup> Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed biopsy at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (FOLL-6).





### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b,c</sup>

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

#### Second-line and Subsequent Therapy

- Preferred regimens<sup>j</sup> (alphabetical order)
  - Bendamustine<sup>k</sup> + obinutuzumab<sup>l</sup> or rituximab
  - CHOP + obinutuzumab<sup>l</sup> or rituximab
  - CVP + obinutuzumab<sup>l</sup> or rituximab
  - Lenalidomide + rituximab
- Other recommended regimens (alphabetical order)
  - Ibrutinomab tiuxetan<sup>g</sup>
  - Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy)
  - Lenalidomide + obinutuzumab
  - Obinutuzumab
  - PI3K inhibitors (relapsed/refractory after 2 prior therapies)
    - ◊ Copanlisib<sup>m</sup>
    - ◊ Duvelisib<sup>m</sup>
    - ◊ Idelalisib<sup>m</sup>
  - Rituximab
  - [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 4\)](#) without regard to transplantability

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

#### Second-line and Subsequent Therapy for Elderly or Infirm

(if none of the therapies are expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Preferred regimen
  - Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 doses)
- Other recommended regimens
  - Chlorambucil ± rituximab
  - Cyclophosphamide ± rituximab
  - Ibrutinomab tiuxetan<sup>g</sup> (category 2B)

#### Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

- Preferred regimen
  - Rituximab maintenance 375 mg/m<sup>2</sup> one dose every 12 weeks for 2 years (category 1)
  - Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)
- Other recommended regimens
  - High-dose therapy with autologous stem cell rescue
  - Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

#### Histologic Transformation to DLBCL

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)<sup>n,o</sup>
  - Axicabtagene ciloleucel
  - Tisagenlecleucel

<sup>a</sup> See references for regimens on FOLL-B 3 of 4 and [FOLL-B 4 of 4](#).

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

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

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

<sup>j</sup> Generally, a first-line regimen is not repeated.

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

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

<sup>m</sup> [See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

<sup>n</sup> [See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(BCEL-D\)](#).

<sup>o</sup> Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

## SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

### Second-line and Subsequent Therapy

#### **Bendamustine + obinutuzumab**

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

#### **Coplanlisib**

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

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

#### **Duvelisib**

Flinn I, Miller C, Ardeschna K, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922.

#### **Idelalisib**

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

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

#### **Lenalidomide $\pm$ rituximab**

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

Witzig TE, Wiemik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

Leonard JP, Tmemy M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

#### **Ibritumomab tiuxetan**

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

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

#### **Rituximab**

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.

### CAR T-Cell Therapy

#### **Axicabtagene ciloleucel**

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-2544.

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

#### **Tisagenlecleucel**

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

### Second-line Consolidation or Extended Dosing

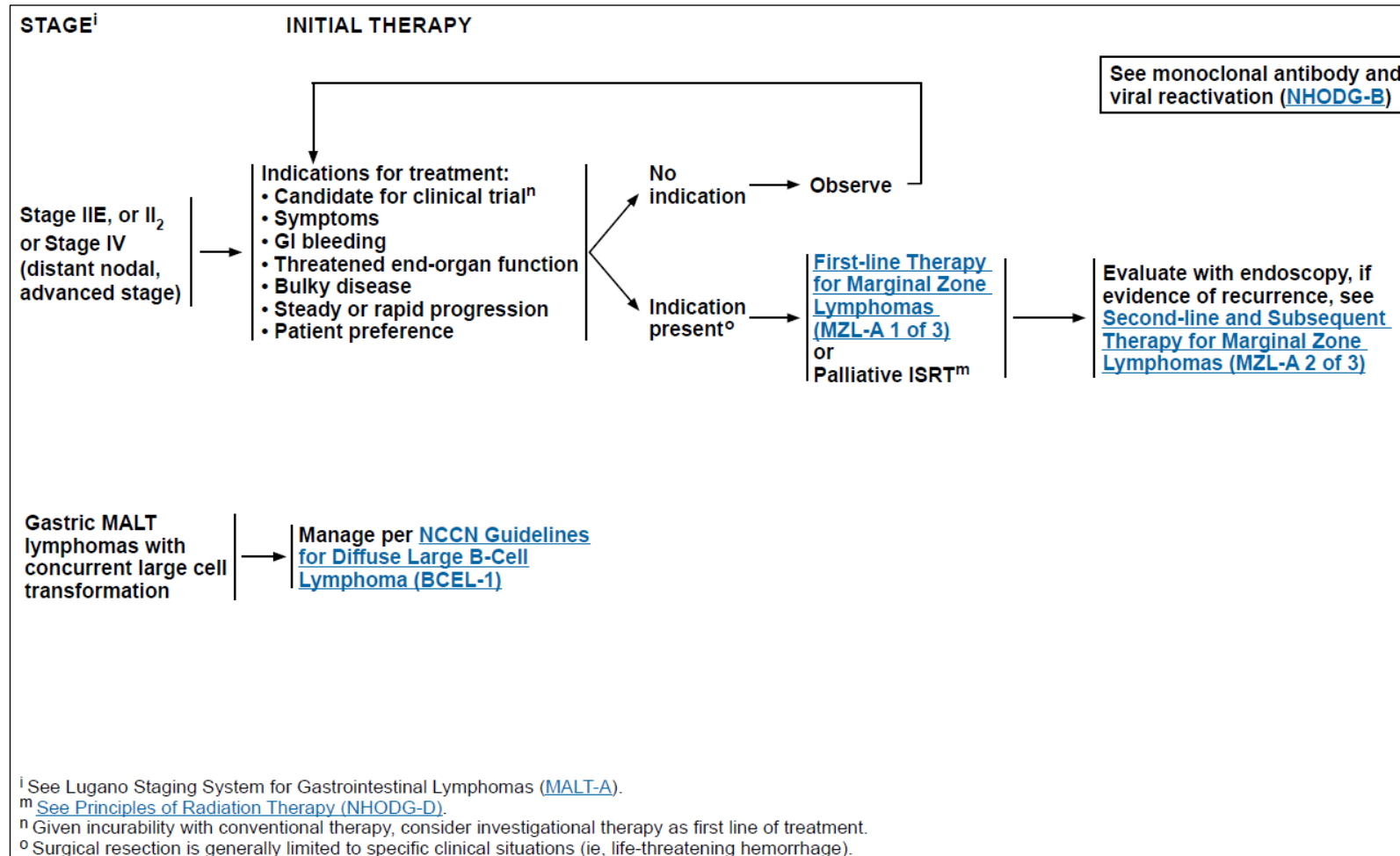
#### **Rituximab maintenance**

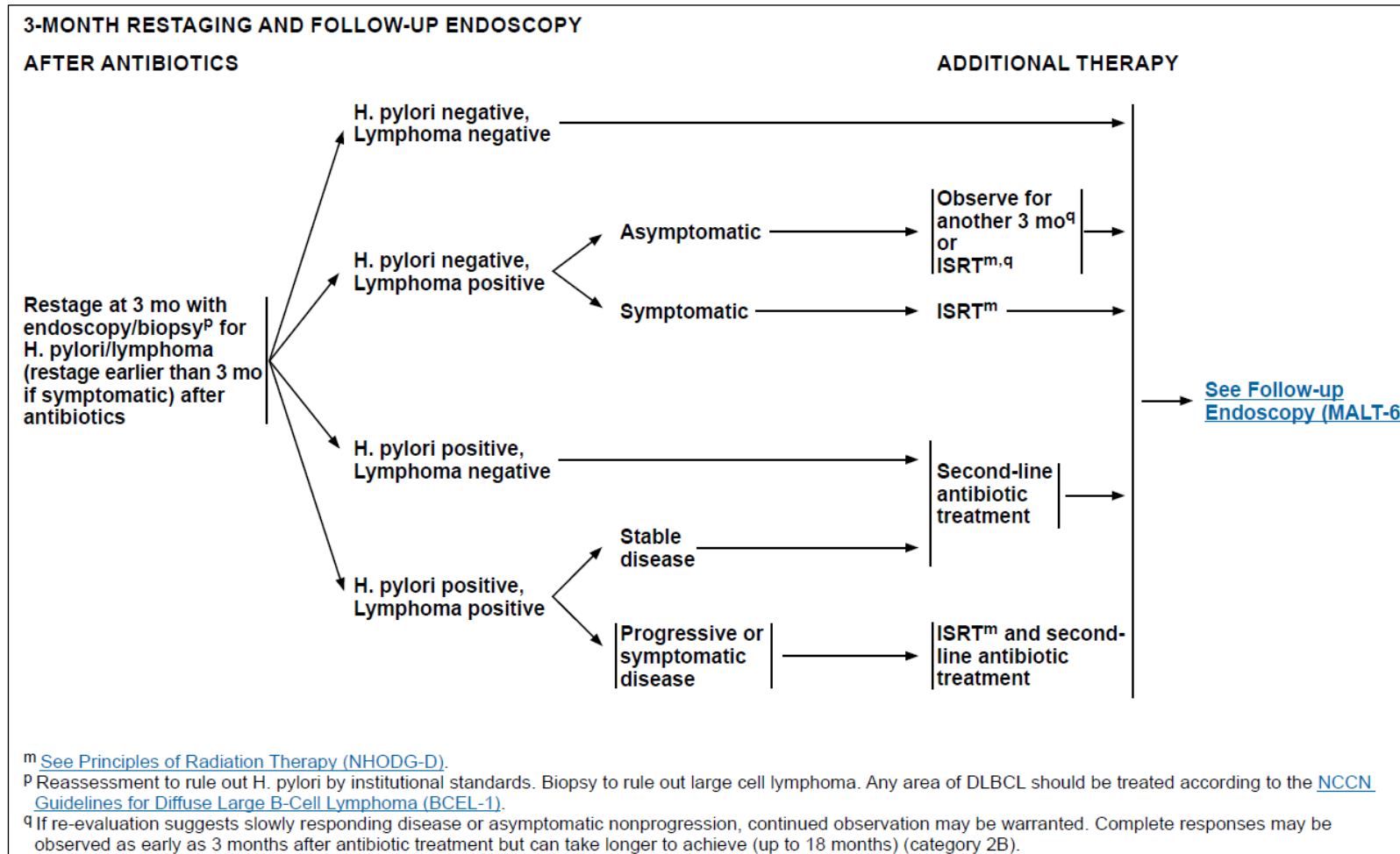
van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

#### **Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease**

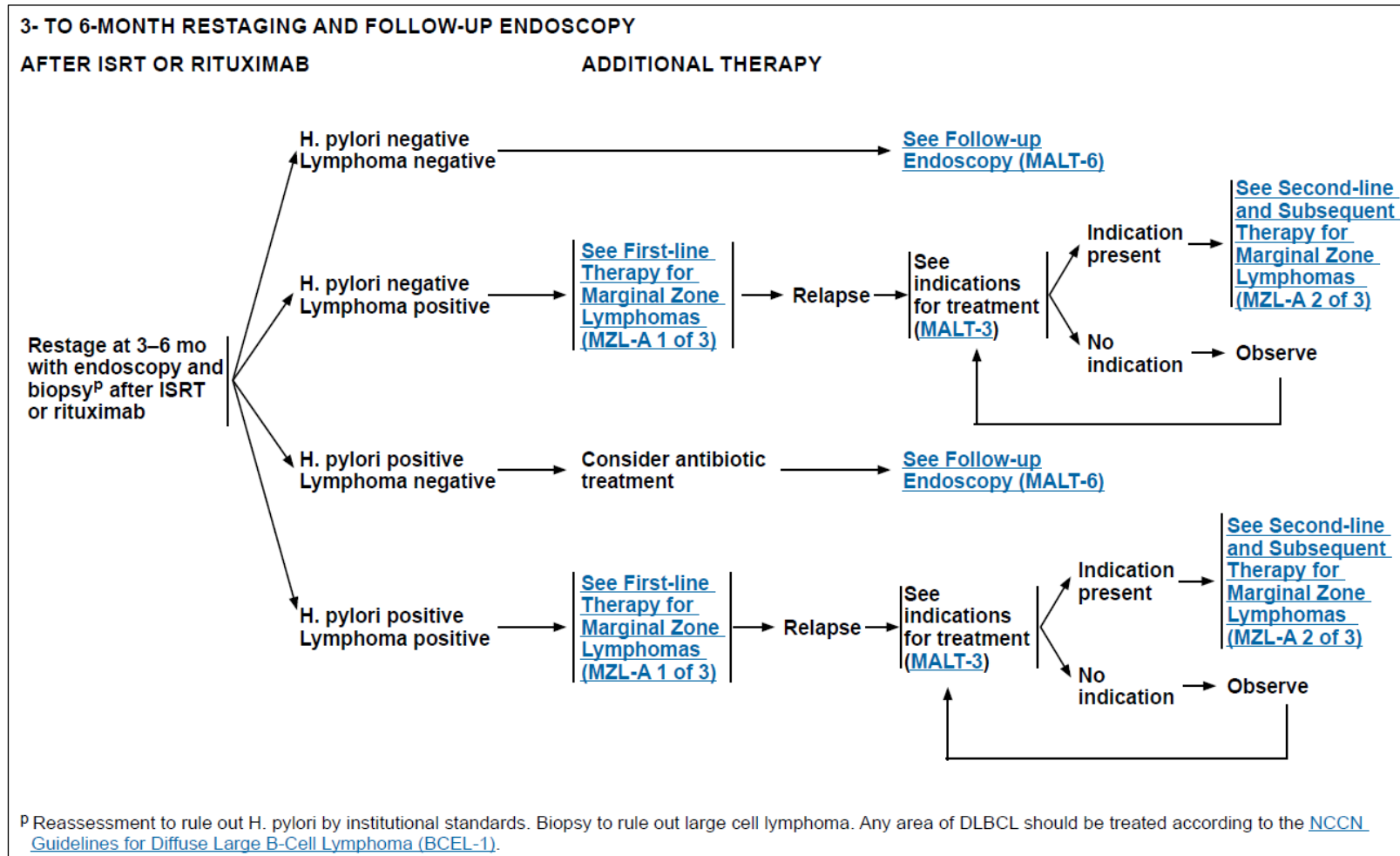
Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

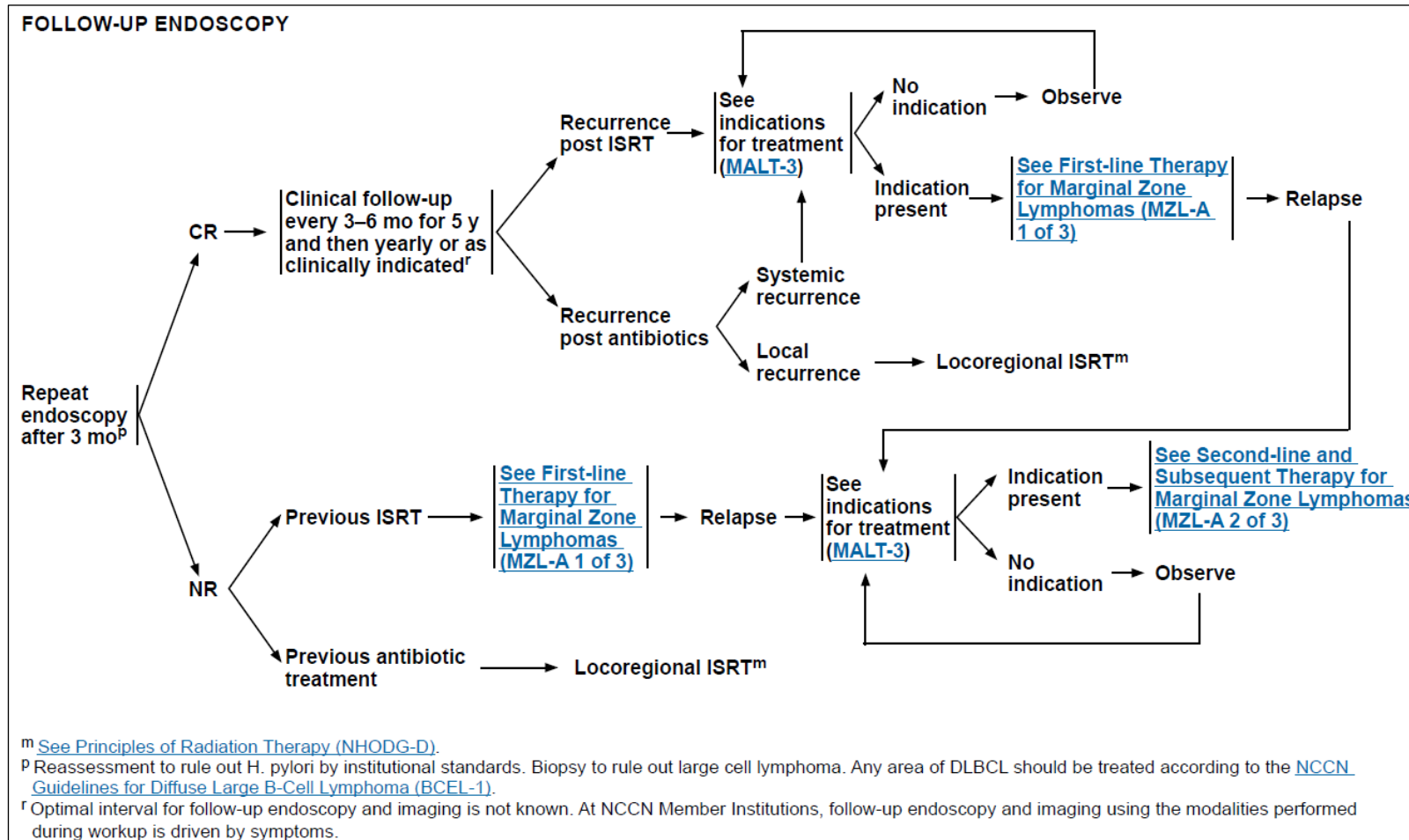
## Gastric MALT Lymphoma



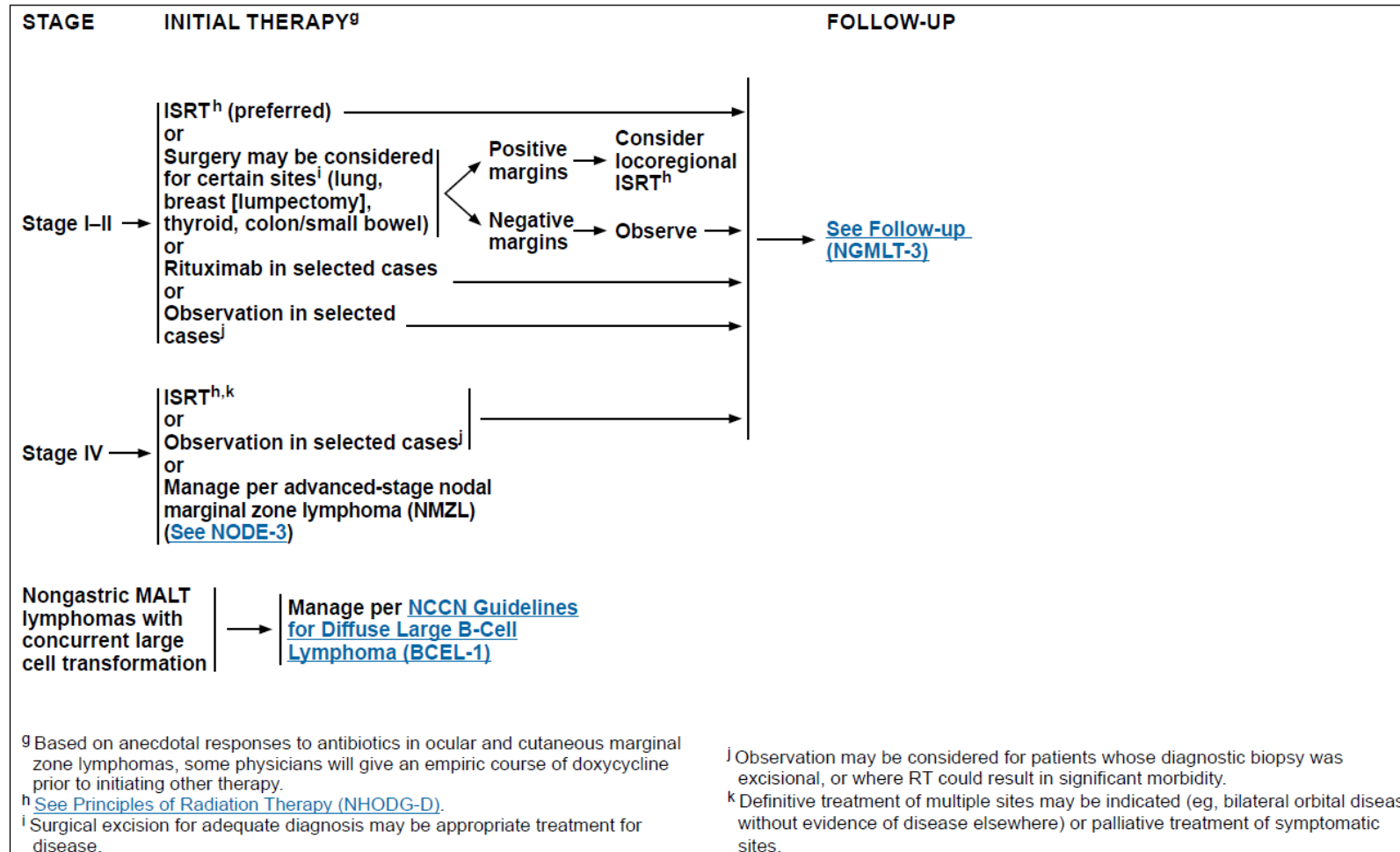


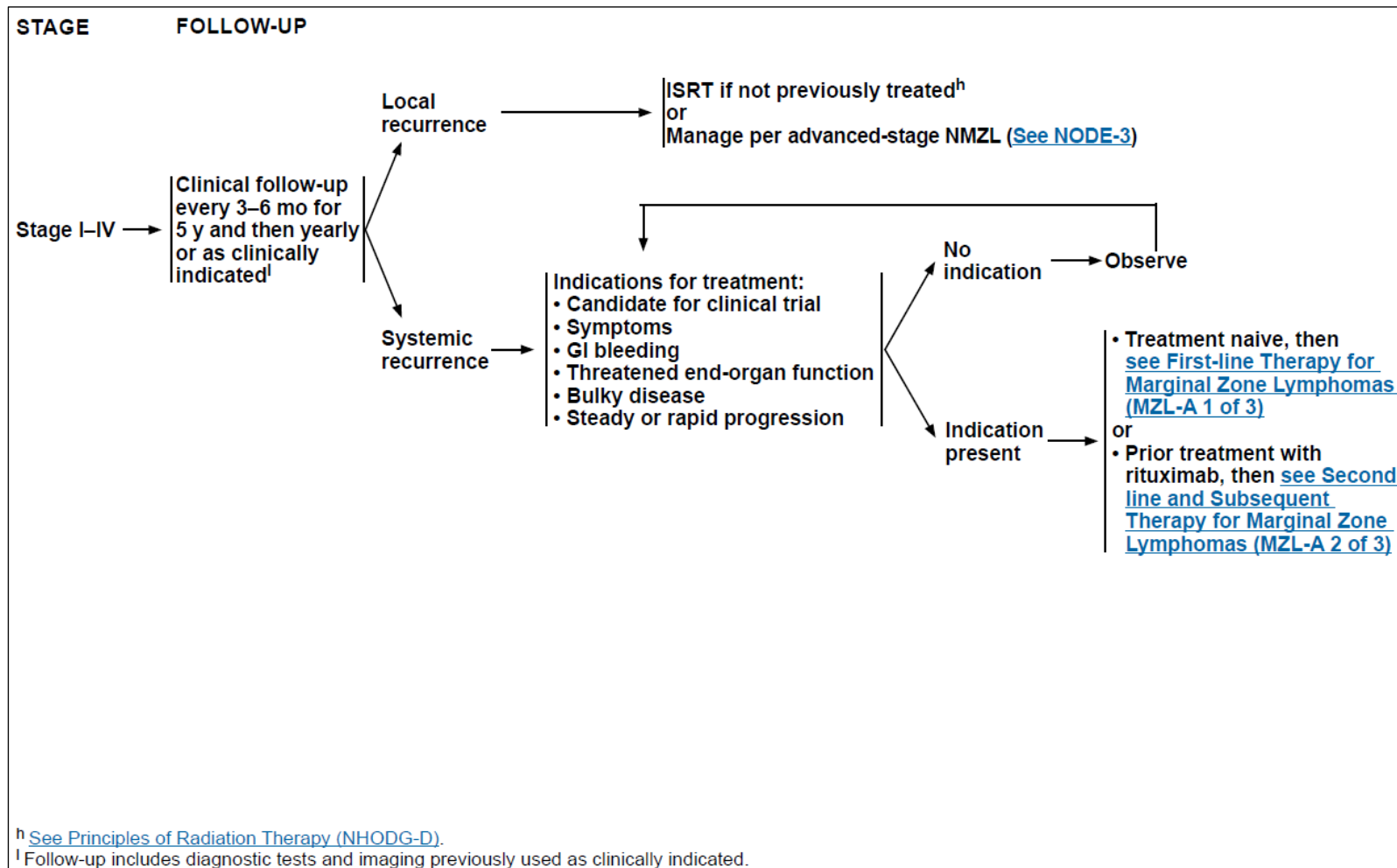




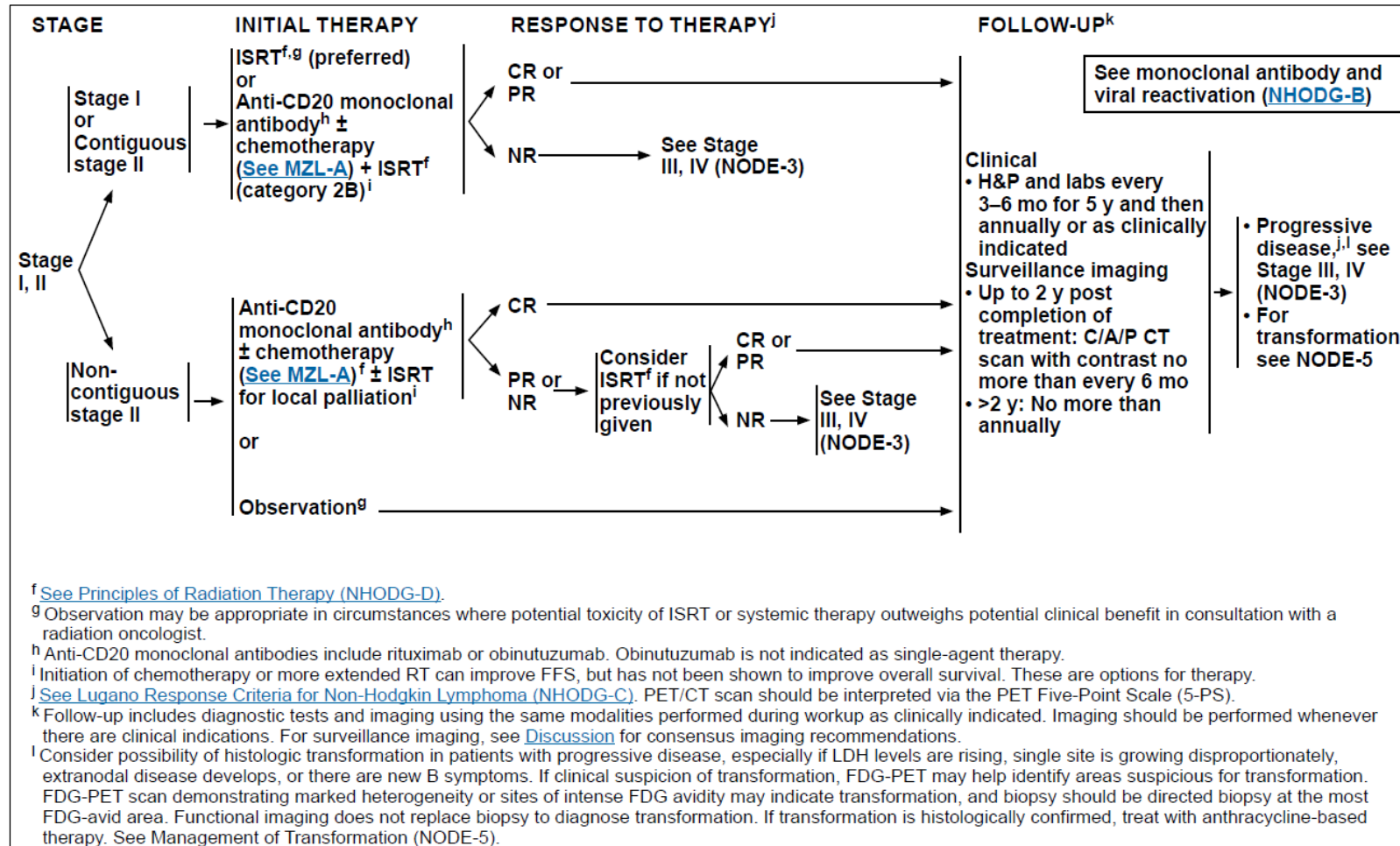


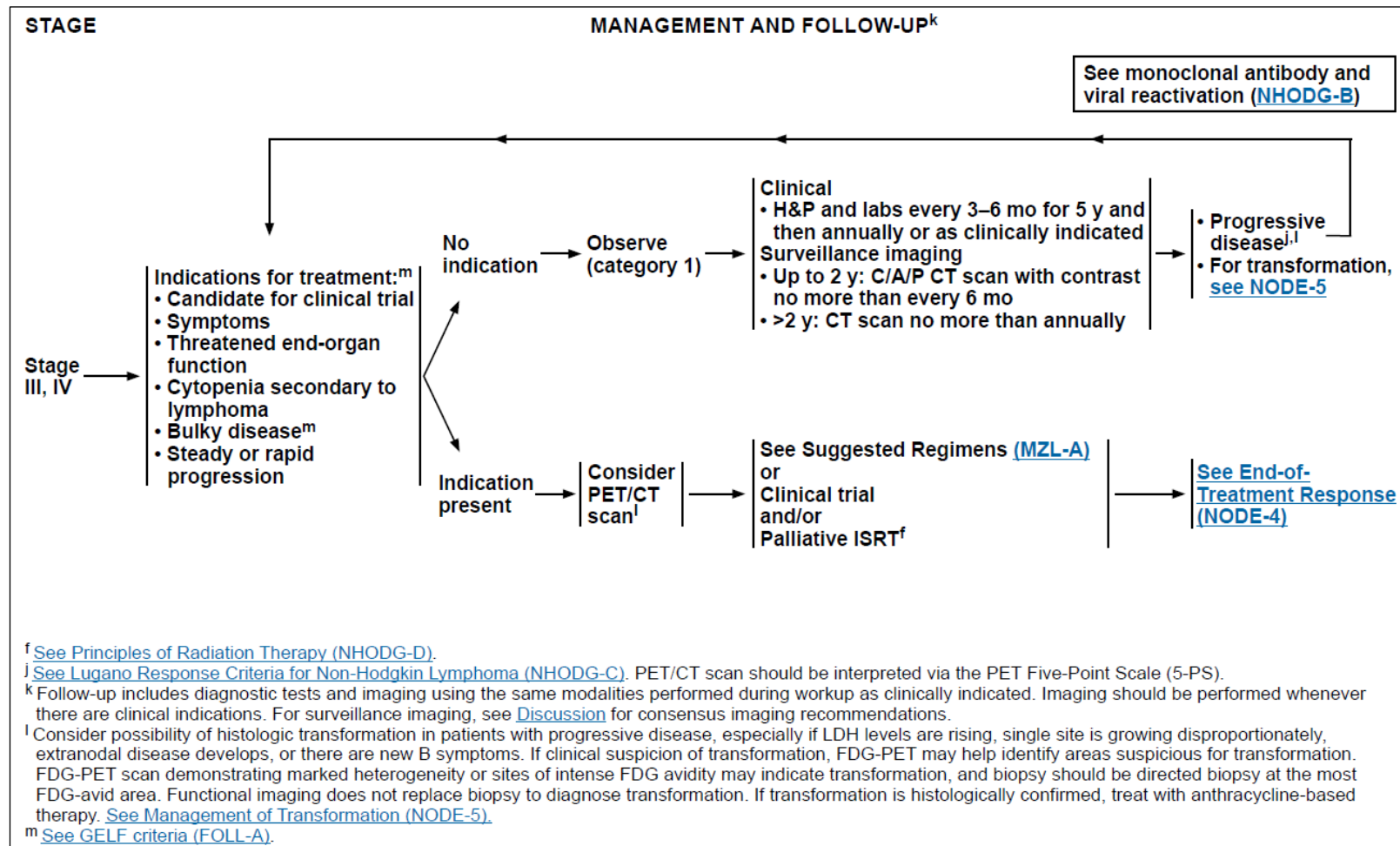
## Nongastric MALT Lymphoma (Noncutaneous)

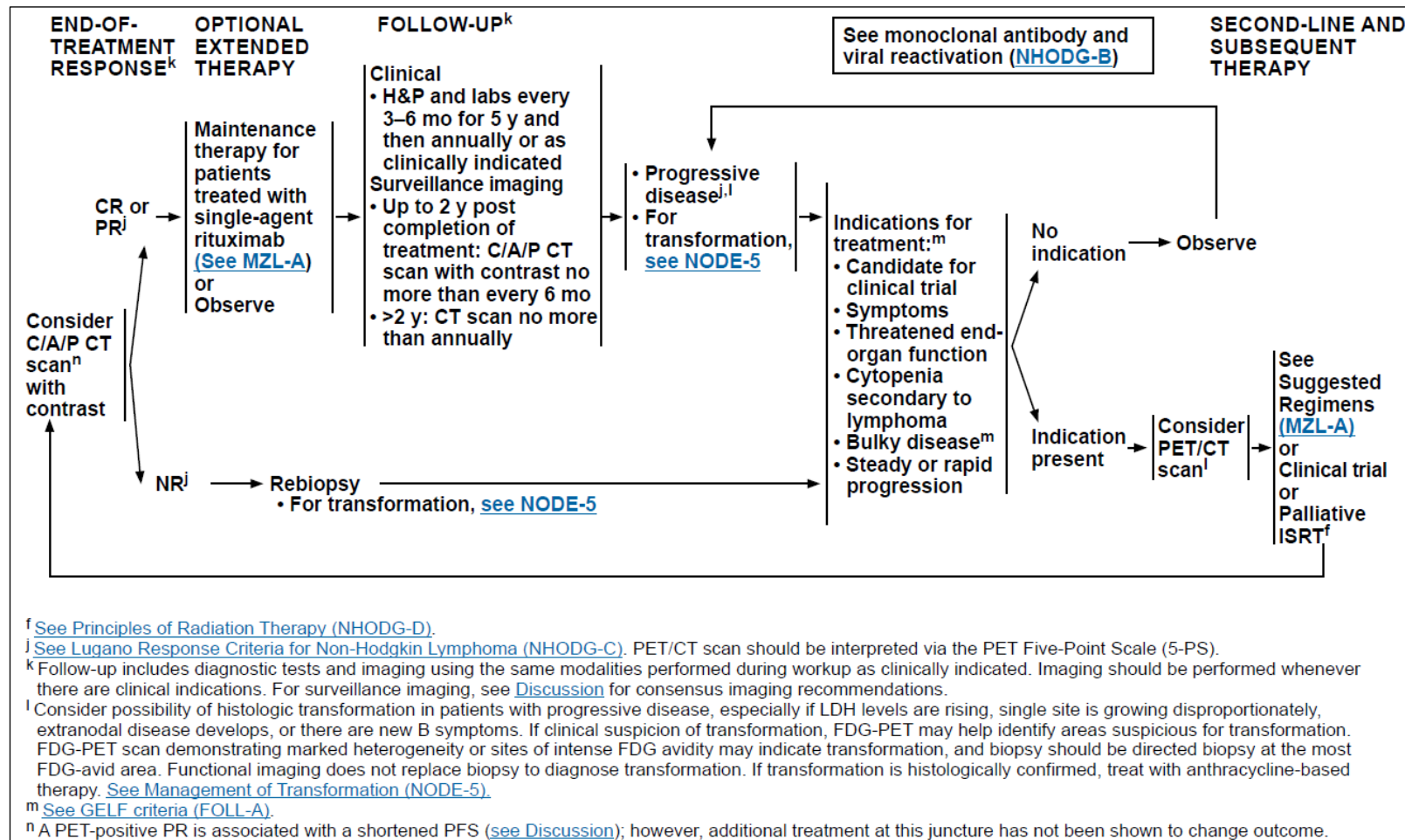




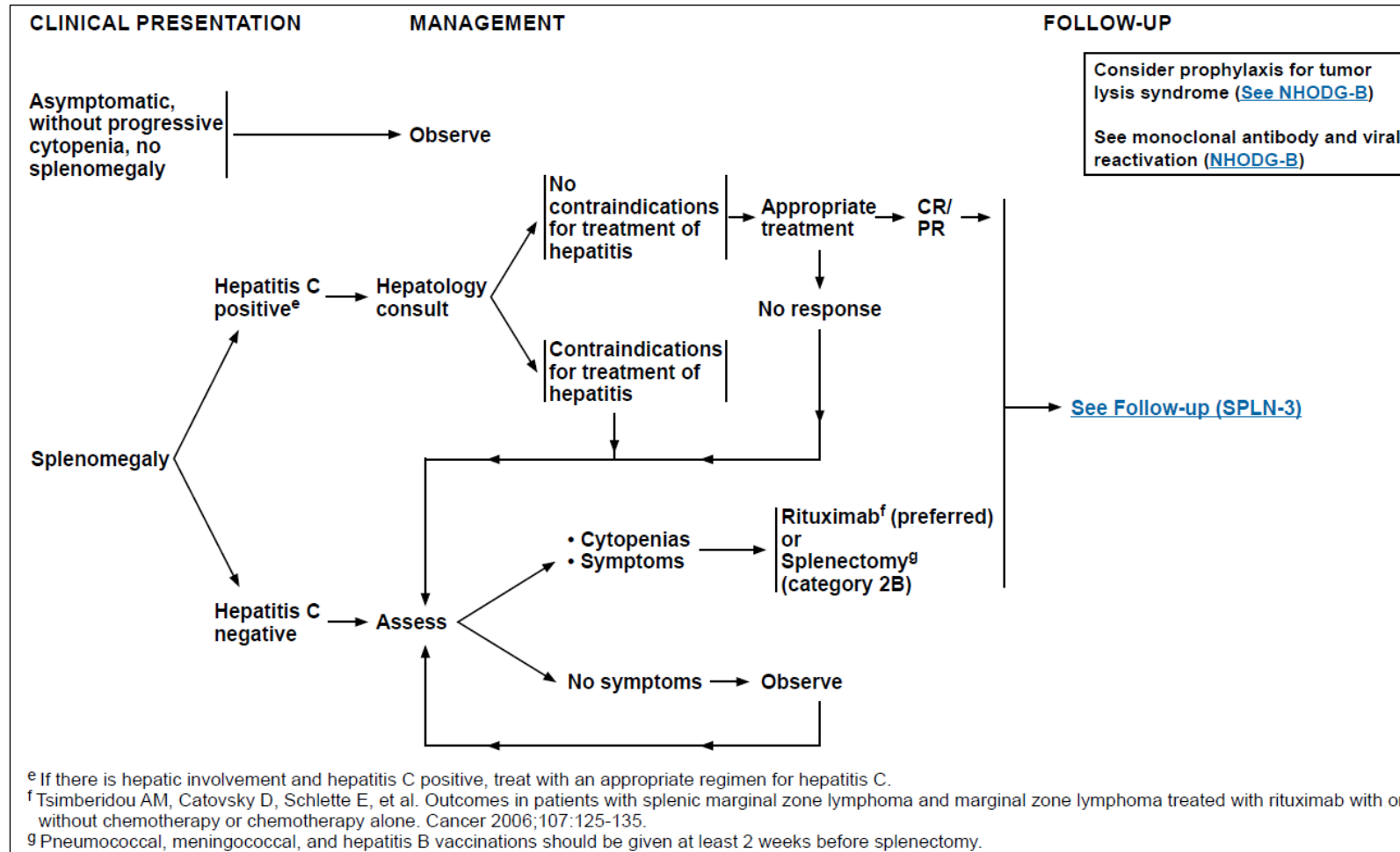
## Nodal Marginal Zone Lymphoma



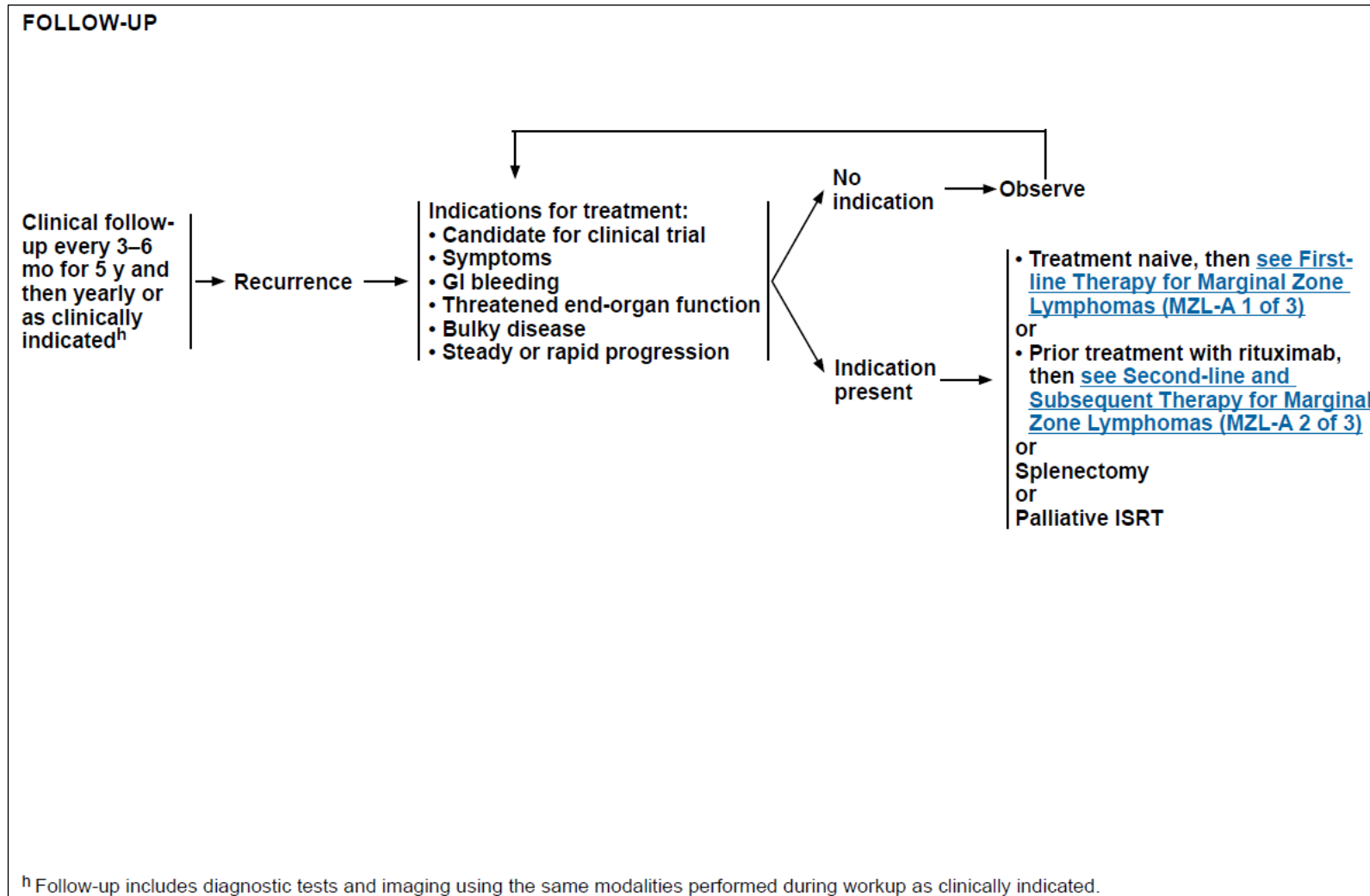




## Splenic Marginal Zone Lymphoma







## Marginal Zone Lymphomas

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b,c</sup>

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

#### Second-line and Subsequent Therapy

- Preferred regimens (in alphabetical order)
  - Bendamustine + obinutuzumab (not recommended if treated with prior bendamustine)
  - Bendamustine + rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) (may be considered for both nodal MZL and extranodal [MALT] lymphoma)
  - Ibrutinib<sup>e</sup>
  - Lenalidomide + rituximab (may be considered for both nodal MZL and extranodal [MALT] lymphoma)
  - RCHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
  - RCVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)
- Other recommended regimens (in alphabetical order)
  - Ibritumomab tiuxetan<sup>d</sup> (category 2B)
  - PI3K inhibitors (relapsed/refractory after 2 prior therapies)<sup>e</sup>
    - ◊ Copanlisib
    - ◊ Duvelisib
    - ◊ Idelalisib
  - Rituximab (if longer duration of remission)

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

<sup>a</sup> See references for regimens (MZL-A 3 of 3).

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

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

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

<sup>e</sup> See Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors (NHODG-E).

<sup>f</sup> See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (BCEL-D).

<sup>g</sup> Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

#### Second-line and Subsequent Therapy for Elderly or Infirm (if none of the above is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)

- Preferred regimens (in alphabetical order)
  - Ibrutinib<sup>e</sup>
  - Lenalidomide + rituximab
  - Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 doses)
- Other recommended regimens
  - Chlorambucil ± rituximab
  - Cyclophosphamide ± rituximab

#### Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

- Preferred regimen
  - If treated with bendamustine + obinutuzumab for recurrent disease then obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses)
- Other recommended regimens
  - High-dose therapy with autologous stem cell rescue
  - Allogeneic hematopoietic cell transplant for highly selected patients

#### Histologic Transformation of Nodal MZL to DLBCL

- Anti-CD19 CAR T-Cell therapy (only after ≥2 prior chemoimmunotherapy regimens)<sup>f,g</sup>
  - Axicabtagene ciloleucel
  - Tisagenlecleucel

## SUGGESTED TREATMENT REGIMENS REFERENCES

### First-line Therapy

#### **Chlorambucil ± rituximab**

Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:1905-1912.

#### **RCHOP/RCVP/BR**

Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.

Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014;123:2944-2952.

Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 2017;130:1772-1774.

#### **Ibritumomab tiuxetan**

Lossos IS, Fabregas JC, Koru-Sengul T, et al. Phase II study of (90)Y Ibritumomab tiuxetan in patients with previously untreated marginal zone lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1750-1755.

#### **Lenalidomide + rituximab**

Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1311-1318.

#### **Rituximab (preferred for SMZL)**

Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006;107:125-135.

Else M, Marin-Niebla A, de la Cruz F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol* 2012;159:322-328.

Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist* 2013;18:190-197.

### First-line Extended Therapy (optional)

#### **Extended dosing with rituximab**

Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, et al. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol* 2016;173:867-875.

### Second-line and Subsequent Therapy

#### **Bendamustine + obinutuzumab**

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

#### **Copanlisib**

Dreyling M, Panayiotidis P, Egyed M, et al. Efficacy of copanlisib monotherapy in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma: subset analysis from the CHRONOS-1 trial [abstract]. *Blood* 2017;130:Abstract 4053.

#### **Duvelisib**

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

#### **Ibritumomab tiuxetan**

Vanazzi A, Grana C, Crosta C, et al. Efficacy of (90)Yttrium-ibritumomab tiuxetan in relapsed/refractory extranodal marginal-zone lymphoma. *Hematol Oncol* 2014;32:10-15.

#### **Ibrutinib**

Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood* 2017;129:2224-2232.

#### **Idelalisib**

Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.

#### **Lenalidomide + rituximab**

Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.

Sacchi S, Marcheselli R, Bari A, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica* 2016;101:e196.

### Second-line Consolidation or Extended Dosing (optional)

#### **Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease**

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

---

## Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2019 [1].

### Lymphoma

#### Fragestellungen

- What are the diagnostic criteria for the most common lymphomas?
- What are the staging and re-staging procedures for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, aber keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur fehlen<sup>2</sup>,
- Verfahren zur Konsensfindung (formal und informell) erwähnt, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Angaben zu Literaturverknüpfungen, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen,
- Beschreibung des Verfahrens zur Überwachung und Aktualisierung ist widersprüchlich<sup>3</sup>.

#### 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.

---

<sup>2</sup> Updated evidence was selected and reviewed by members from the Alberta Provincial Hematology Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit.

<sup>3</sup> A formal review of the guideline will be conducted at the Annual Provincial Hematology Tumour Team Meeting in 2015. If critical new evidence is brought forward before that time [...] the guideline working group members will revise and update the document accordingly. (siehe 'Maintenance')

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. (siehe 'Development and Revision History')

## LoE

*Tabelle 5: Levels of Evidence*

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias</li> <li>meta-analyses of RCTs without heterogeneity</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>small RCTs</li> <li>phase II RCTs</li> <li>large RCTs with potential bias or meta-analyses including such RCTs with heterogeneity</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospective cohort studies</li> <li>post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospective cohort studies</li> <li>case-control studies</li> <li>instrument validation studies (note: could be level III, based on size of population, methods)</li> </ul>
V	<ul style="list-style-type: none"> <li>studies without a control group</li> <li>case reports</li> <li>expert opinions</li> <li>review articles or narrative reviews</li> <li>Delphi studies</li> <li>cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)</li> </ul>

## GoR

*Tabelle 6: Strength of Recommendations*

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

### Sonstige methodische Hinweise

*Die Feststellung der Stärke der Evidenz und eine Graduierung der Empfehlungen nach den oben aufgeführten Klassifikationsschema erfolgt bei der Leitlinienerstellung durch das Alberta Provincial Hematology Tumour Team, gemäß Methodenpapier, erst seit Ende 2019.*

## **Empfehlungen**

### **III. Treatment of non-Hodgkin Lymphomas**

#### **Follicular Lymphoma**

##### **Therapy of relapsed disease**

Therapeutic recommendations for recurrent follicular lymphoma need to be individualized, and no one recommendation is suitable for all patients. Numerous factors need to be taken into consideration before recommending therapy for recurrent follicular lymphoma, including:

- Patient Factors: Age, co-morbidity, symptoms, short vs. long-term goals, preservation of future options, reimbursement/ability to pay for expensive treatments, acceptance of risks/toxicities of treatment option relative to potential benefit (RR, PFS, OS).
- Disease Factors: Stage, sites of involvement, grade, transformation, prior therapy, time from prior therapy (disease-free interval).

For example, previously healthy patients younger than 70 years who relapse within 2 years of initial chemotherapy have a median life expectancy of <5 years, and are best managed with HDCT/autologous SCT. HDCT/SCT maximizes the length of disease control for all patients less than 70 years, regardless of length of initial remission, and as such is a reasonable treatment option for those who accept potential risks/toxicities. Therefore, patients younger than 70 years without serious co-morbid disease, and who respond to salvage therapy should be considered for high dose chemotherapy and autologous (relapse 1-2) or allogeneic stem cell transplantation (relapse 3). A large retrospective study of consecutively treated relapsed follicular lymphoma patients in Alberta and BC reported 5-year overall survival rates following relapse of ~90% for those who received ASCT vs. ~60% for those who did not receive ASCT [...].<sup>112</sup>

Conversely, some patients may be best managed by repeating their initial treatment regimen, especially if they achieved an initial remission greater than 5 years. Other patients should be changed to a second line standard-dose chemotherapy regimen (bendamustine, chlorambucil, CVP, fludarabine, etoposide, CEPP, GDP, FND, PEC, or MEP). For patients who [received] rituximab, it is reasonable to re-treat with rituximab alone or with chemotherapy as long as the patient attained at least a 6 month remission to prior rituximab-based therapy. Rituximab maintenance should only be used once in the course of a patient's disease (first remission or first relapse). Palliative, symptomatic care (possibly including palliative IFRT 4 Gy/2 fractions) is usually the best option for patients who were refractory to their 2 most recent treatment regimens, those with CNS involvement, or those with an ECOG score of 3-4.

A phase 3, open-label, two-arm parallel, randomized trial (GADOLIN), compared obinutuzumab and bendamustine followed by obinutuzumab maintenance to bendamustine alone in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma (failure to respond or progress during or within 6 months of a rituximab containing regimen). The primary outcome was PFS, and other outcomes included OS, overall response, duration of response, quality of life, and adverse events. In the subgroup of patients with follicular lymphoma, the median PFS was 25.3 months in patients treated with obinutuzumab plus bendamustine versus 14 months in patients treated with bendamustine alone (HR 0.52; 95% CI [0.39,0.69];  $p < 0.0001$ ). From the April 2016 data cut-off, median OS for obinutuzumab plus bendamustine was not estimable (NE) and median OS for bendamustine alone was 53.9 months (40.9 to NE) (HR 0.58; 95% CI [0.39,0.86];  $p = 0.0061$ ). While there was no significant advantage reported for patients with other subtypes of iNHL, this was deemed to be based purely on the small numbers in other subgroups. Based on these results, it is recommended that obinutuzumab chemo-immunotherapy be considered in patients with rituximab-refractory iNHL. While the study used bendamustine as a chemotherapy backbone, few patients on the study had received bendamustine as their frontline therapy. Given current practice to use BR for the frontline treatment of FL and the fact that there is no biological reason that the same clinical benefit of obinutuzumab would not be seen in combination with other chemotherapies, alternate NHL chemotherapy backbones could be considered for patients deemed inappropriate for bendamustine retreatment. While there was a higher frequency of serious adverse events in the obinutuzumab plus bendamustine arm, many of these were infusion-

related reactions which can be safely managed. Relatively frequent infections were also noted, so prophylactic antibiotics and antivirals should be considered, especially when obinutuzumab is combined with bendamustine.

Another option to consider for rituximab-refractory relapsed FL patients is radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). This option, however, requires Director's Privilege approval, and is not currently listed on the Alberta Cancer Drug Benefit List for funding. In a small study of 57 patients with rituximab-refractory FL (median 4 prior therapies), the overall response rate to 90Y-ibritumomab tiuxetan was 74% (CR 15%) and median duration of response of 8.7 months. There may be a small subset of patients (10-15%) who achieve long-term PFS following 90Y-ibritumomab tiuxetan.<sup>90,113</sup>

### **Splenic Marginal Zone Lymphoma**

Although existing evidence is inadequate to conclude which treatment approach is superior, we propose the following strategy for managing SMZL:

1. Rituximab monotherapy is recommended as frontline therapy for most patients. A standard regimen is rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> once weekly for 4 weeks, followed by a response assessment 4-6 weeks later.
  - a. Those achieving at least a partial response, defined by conventional response criteria<sup>123</sup>, should subsequently receive maintenance rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> every 3 months for 2 years).
  - b. Non-responders or those with progressive disease should proceed with either:
    - Splenectomy if the spleen is the major site of disease or
    - BR for those with additional nodal disease, extensive bone marrow involvement, or non-operative candidates, then followed by maintenance rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> every 3 months for 2 years).
2. Select patients who require a splenectomy to establish the diagnosis and have no bone marrow, peripheral blood, or nodal involvement, do not require maintenance rituximab and may simply be observed.

### **Gastric MALT lymphoma**

[...] Stage IAE low grade gastric MALT should be treated with omeprazole 20mg twice daily, clarithromycin 500mg twice daily and either metronidazole 500mg twice daily or amoxicillin 1000mg twice daily for one week, or an equally effective regimen such as the Hp-PAC. After treatment with antibiotics, patients should undergo repeat gastroscopy at 3 months, then every 6 months for 2 years, then annually for 3 years. Biopsies should be taken for lymphoma and H pylori each time. One re-treatment should be tried if H pylori persists. MALT lymphoma may slowly regress over 12-18 months after H pylori eradication.

If lymphoma recurs or persists more than 12-18 months after eradication of H pylori, the patient should receive upper abdominal irradiation (30 Gy/20 fractions with POP if anatomy permits, otherwise 4-5 field plan with superior portion AP/PA and inferior portion AP, R lateral and L lateral). Patients with localized MALT lymphomas are reported to have excellent clinical outcomes after moderate-dose radiation, significantly less risk of distant recurrence, and good overall survival.<sup>201</sup> [...] Stage IIAE or greater gastric MALT should be managed as advanced low grade lymphoma plus eradication of H pylori with antibiotics.

Stage IIAE or greater gastric MALT should be managed as advanced low grade lymphoma plus eradication of *H pylori* with antibiotics.

#### Referenzen

90. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, et al. Long-term responses in patients with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007;109(9):1804-1810.
112. Oh DH, Li H, Duan Q, Villa D, Peters A, Chua N, et al. Quantifying benefit of autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma patients via instrumental variable analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(5):941-948.
113. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(15):3262-3269.
123. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008;22(3):487-495.
201. Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, Wells W, Hodgson DC, Sun A, et al. Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116(16):3815-3824.
- 202.

## IV. Cutaneous Lymphomas

### Treatment of other types of non-MF cutaneous lymphomas

CTCL Subtype	First line treatment	Second or third line treatment
Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma		
Solitary lesion	Surgical excision Local radiotherapy (15-35 Gy)	Intralesional corticosteroids Intralesional rituximab (5-20 mg per lesion q4 week x 3-6 cycles)*
Multifocal lesions	Observation Chlorambucil Rituximab monotherapy*	Treat as systemic (R-Bendamustine x 6)
B. burgdorferi associated pcMZL	Antibiotics (cephalosporin or doxycycline)	

\* Manufacturer application required for access. Drug not funded.

## VI. HDCT and hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

### Eligibility

- Patient: age  $\leq$  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  
No active secondary CNS disease (eligible if CNS in PR/CR to salvage therapy)

### HDCT regimen for autologous stem cell transplantation

- Indolent (Follicular, SLL/CLL, MZL, LPL) and Mantle Cell: melphalan 180 mg/m<sup>2</sup> + TBI 5 Gy
- Aggressive systemic non-Hodgkin lymphoma (DLBCL, PTCL):  
(R)BEAM or Etoposide/Melphalan
- Hodgkin lymphoma: melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> or Etoposide/Melphalan
- Primary CNS lymphoma: thiotepa 600 mg/m<sup>2</sup> + busulfan 9.6 mg/kg
- Secondary CNS lymphoma: (R-TBM) thiotepa 500 mg/m<sup>2</sup> + busulfan 9.6 mg/kg + melphalan 100 mg/m<sup>2</sup>

### HDCT regimen for allogeneic stem cell transplantation

- Majority of patients: fludarabine 250 mg/m<sup>2</sup> + busulfan 12.8 mg/kg, 400 cGy TBI + ATG



- Reduced intensity: fludarabine 120 mg/m<sup>2</sup> + melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> ± 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

#### 1. Indolent non-Hodgkin lymphoma

- Follicular, Marginal Zone, Small Lymphocytic, Lymphoplasmacytic Lymphoma

⇒ chemosensitive first or second chemotherapy failure

- Mantle Cell Lymphoma (especially low or low-intermediate risk MIPI score)

⇒ first partial remission (PR) or first complete remission (CR)

#### 2. Aggressive non-Hodgkin lymphoma

- Part of first salvage therapy for chemosensitive first relapse or first remission-induction failure

- Part of initial therapy for high IPI = 4-5 risk patients or double hit Lymphoma

⇒ first PR/CR following completion of full induction (i.e. R-CHOP x 6)

⇒ high-dose sequential remission-induction therapy

#### 3. Hodgkin lymphoma

First chemotherapy failure (relapse or 1<sup>o</sup> refractory)

### Indications for HDCT and allogeneic stem cell transplantation

#### 1. Indolent non-Hodgkin lymphoma

- Follicular, Marginal Zone, Small Lymphocytic/CLL, Lymphoplasmacytic Lymphoma

⇒ chemosensitive second to fourth chemotherapy failure

(last time to progression <2 years), usually after prior autologous SCT

- Mantle Cell Lymphoma

⇒ first remission for high risk MIPI score, blastoid variant, or heavy blood/marrow involvement

⇒ chemosensitive first chemotherapy failure

#### 2. Aggressive non-Hodgkin lymphoma

- Diffuse large B-cell or peripheral T-cell lymphomas

⇒ chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year and aalPI = 0-1

- Lymphoblastic lymphoma

⇒ first remission after induction and CNS therapy if prior blood/marrow involvement and high LDH

⇒ chemosensitive first chemotherapy failure

#### 3. Hodgkin lymphoma

Chemosensitive relapse following HDCT/ASCT if time to relapse >1 year

- 4. Any lymphoma with indication for HDCT/ASCT but unable to collect adequate autograft

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [8].**

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

**Zielsetzung**

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapie, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

**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:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databases used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

In accordance with the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012) searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation [...]. Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

## LoE

*Tabelle 7: Overall quality of outcome evidence in GRADE*

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

## GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. Some recommendations were made with more certainty than others. Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence.

For all recommendations, it is expected that a discussion will take place with the patients about the risks and benefits of the interventions, and their values and preferences [...].

Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, and intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

## Empfehlungen

### 4 Management

#### 4.1 Follicular lymphoma

##### 4.1.2 Consolidation therapy in follicular lymphoma

**Clinical question:** Is autologous transplantation, allogeneic transplantation or no transplantation the most effective treatment for people with follicular lymphoma at various time points?

### Recommendation

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation for people with follicular lymphoma in second or subsequent remission (complete or partial) who have not already had a transplant and who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with follicular lymphoma in second or subsequent remission (complete or partial):

- who are fit enough for transplantation and

- for whom a suitable donor can be found and
- when autologous stem cell transplantation has not resulted in remission or is inappropriate (for example, because stem cell harvesting is not possible).

#### Quality of the evidence

---

The quality of the evidence ranged from low to very low using GRADE. Quality was downgraded for the following main reasons: non-randomised study design, inclusion of some patients with stage IIIB disease and imprecision. There was a lack of randomised trial evidence comparing allogeneic transplantation with other treatments.

#### Trade-off between clinical

---

The evidence indicates that consolidation with allogeneic stem cell transplantation improves progression free and overall survival when compared to conventional chemotherapy, but with increased treatment toxicity. The GC judged that the recommendations could improve both quality of life and survival which would offset any acute and late transplantation related toxicity. The GC noted that autologous or allogeneic transplantation is never appropriate as first line treatment (i.e. first remission) and this is why their recommendations specify second or subsequent remission.

The GC noted that consolidation with autologous transplantation would not be appropriate for some patients – for example when stem cell harvesting was not possible, but these patients might still benefit from allogeneic transplantation.

#### **4.1.2.1. Clinical evidence**

##### **4.1.2.1.2. First transplantation after relapse**

##### **Autologous transplantation versus chemotherapy**

In their review, Schaaf et al. (2012) reported on one trial in which 70 relapsed people were treated with HDCT + ASCT versus chemotherapy with no prior rituximab (Schouten et al. 2003). Schouten et al. (2003) provided low quality evidence of a survival advantage of HDCT + ASCT compared to chemotherapy in terms of progression-free survival (HR=0.3; 95% CI 0.15-0.61), and overall survival (HR=0.4; 95% CI 0.18-0.89) but no other outcomes were reported.

##### **Autologous transplantation versus immuno-chemotherapy**

There is limited evidence on long-term QOL outcome with one study providing evidence that people with FL reported have lower QOL when compared to the general population. The impact of treatment on QOL outcomes when measured by different instruments (cancer-specific versus general QOL measures) is inconsistent.

Very low quality evidence came from a cross-sectional study (Andresen et al. 2012) from Germany which compared the quality of life (QOL) of 124 long-term survivors after HDCT + ASCT compared to R-CHOP using the EORTC QLQ-C30 and EQ-5D. The study reported QOL differences between the two groups (HDCT + ASCT versus R-CHOP) with significant differences seen in the social functioning scale and pain ( $p=0.04$  and  $0.01$ ) and index score of the EQ-5D ( $p=0.049$ ) in favour of HDCT + ASCT. However, for both groups, QOL scores were lower than the general population with a significant decrease in QOL for the HDCT group in four of five subcategories of the EORTC QLQ-C30 functional state (physical, role, cognitive and social functioning) and six of the nine subcategories of the symptomatic state (fatigue, dyspnea, insomnia, constipation, diarrhea and financial difficulties) ( $p<0.05$ ).

### **Autologous transplantation following rituximab treatment**

One observational study compared rituximab status prior to autologous transplantation in 194 relapsed FL patients (Phipps et al. 2015). Rituximab status was categorised as rituximab-sensitive (RS) (n=35), rituximab-refractory (RR) (n=65) and no rituximab (noR) (n=94). This study provided very low quality evidence that 3 year PFS was better for RS patients compared to RR and no R patients (85% vs. 35% vs. 49%,  $p=0.004$ ) and OS (97% vs. 63% vs. 73.4%,  $p=0.03$ ). On multivariate analysis, only RS was associated with improved OS and PS (HR 0.24,  $p=0.01$  and HR 0.35,  $p=0.006$ ) respectively.

### **Autologous transplantation versus allogeneic transplantation (mixed conditioning regimens)**

The evidence comparing autologous and allogeneic transplantation, from studies where patients received a variety of different conditioning regimens is inconsistent.

Three studies provided very low quality evidence about the use of ASCT versus alloHSCT with mixed conditioning regimens. Evens et al. (2013) reported on a review of the National Comprehensive Cancer Network NHL Outcomes database in the USA. No significant difference in 3 year EFS was reported in the ASCT group (n=135) vs. alloHSCT (n=49) of 57% vs. 52%,  $p=0.14$ . Eighty-nine percent of people received prior rituximab-based therapy. However, statistical significant differences were reported in 3 year OS (87% vs. 61%,  $p<0.0001$ ) and 100 day and 3 year non-relapse mortality (1% vs. 6% and 3% vs. 24%,  $p<0.001$ ) in favour of auto-transplantation. In the ASCT group, 69% of deaths were due to progressive disease compared to 38% in the alloHSCT; with deaths due to second malignancy 15% vs. 10% respectively.

Grauer et al. (2009) reviewed 117 people from a single cancer centre in the USA receiving ASCT (n=81) vs. alloHSCT (n=36) with rituximab therapy not reported. 5 year OS was reported as 53% vs. 49% for those with relapsed refractory disease; with higher non-relapsed mortality (NRM) in alloHSCT (25% vs. 11%) with OS for all people favouring alloHSCT (67% vs. 57%). 5 year PFS was higher in alloHSCT (46% vs. 38%).

A retrospective cohort study of 35 people at a single USA centre transplant programme assessed outcomes following ASCT or alloHSCT of which 7% and 33% respectively received prior rituximab (Reddy et al. 2012). No significant difference was reported in 5 year PFS (73.3% vs. 43%) or rate of relapse (26.6% vs. 22.5%), but significant differences in 5 year OS (91.7 vs. 53.9%,  $p=0.01$ ) in favour of auto-transplantation. Non-relapse mortality was 42% in the alloHSCT group and 0% in the ASCT group. No adverse events were reported.

### **BEAM-Conditioning Transplantation**

There is limited evidence on the use of the BEAM-conditioning (BCNU, etoposide, ara-C and melphalan) regimen in auto and allogeneic transplantation.

One study (Noriega et al. 2014) was graded as very low quality in which a retrospective analysis of outcomes for 171 people (of which 65% received prior rituximab) receiving BEAM-auto hematopoietic stem cell transplantation or BEAM-alemtuzumab allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was undertaken in 2 UK centres. The median follow up was 6.5 (0.4-18.2 years). A separate analysis of 59 and 38 people with non-transformed FL was reported. A 10 year cumulative relapse rate was reported at 61.6% vs. 30.5% in ASCT vs. alloHSCT,  $p=0.018$ , with all other reported outcomes including 71 people with transformed FL.

### **Myeloablative allogeneic transplantation vs. autologous transplantation**

There was inconsistent evidence when myeloablative allogeneic transplantation is compared to autologous transplantation.

Two studies provided very low quality evidence about ASCT versus alloHSCT where myeloablative conditioning regimens were used. Deshpande (2004) reported a US-based retrospective analysis of people receiving ASCT (n=186) or alloHSCT (n=18) with a conditioning regimen of cyclophosphamide and TBI in 54% and 72% of people respectively with no reporting of rituximab therapy. In a median follow up of 7.8 years (range 1.7-1.92 years) the 5 year EFS was reported as 41% vs. 71%,  $p=0.034$  in favour of myeloablative allo-transplantation, and 5 year OS as 61% vs. 76%,  $p=0.18$ , again in favour of allo-transplantation.

Van Besien et al. (2003) reported on a retrospective analysis of 904 people registered with the International Bone Marrow Transplant Registry and Autologous Blood and Marrow Transplant Registry, followed up for a median of 36 months for allogeneic transplantation (n=176), 49 months for purged autologous transplantation (n=131) and 41 months for unpurged allogeneic transplantation (n=597) with no prior rituximab therapy reported. Five year overall survival was 51%, 62% and 55% for purged auto-transplantation, unpurged auto-transplantation and allogeneic transplantation respectively. With regard to causes of non-relapse mortality, death was recorded in 50 (28%), 18 (13.7%) and 45 (7.5%) of people for purged auto-transplantation, unpurged auto-transplantation and allogeneic transplantation respectively; with new malignancies reported as cause of death in 5 and 9 people receiving purged and unpurged autologous transplantation and 10 cases attributed to GVHD.

### **Allogeneic transplantation vs. autologous transplantation (unknown conditioning regimen)**

De Fontbrune (2009) reported a retrospective cohort study of 143 people which provided very low quality evidence on outcomes comparing ASCT or alloHSCT. Median follow up was 4.4 years and 4 years respectively in each group. Five year EFS and OS were reported as 46% vs. 58% and 73% vs. 58% (ASCT versus alloHSCT); and after propensity score matching, 52.4% vs. 66% and 77% vs. 67% which were not statistically significant.

Klyuchnikov et al. 2015 reported 5 year outcomes following reduced intensity conditioning allogeneic transplantation or ASCT in 518 patients. This study provided very low quality evidence on the probability of NRM, relapse/progression, PFS and OS was 5% vs. 26% ( $p<0.001$ ); 54% vs. 20% ( $p<0.001$ ), 41% vs. 58% ( $p<0.001$ ) and 74% vs. 66% ( $p=0.05$ ) in favour of alloHSCT. On multivariate analysis, ASCT was associated with reduced NRM (RR 0.21,  $p<0.0001$ ) and time varying effects seen in other outcomes.

### **Non-myeloablative allogeneic transplantation vs. autologous transplantation**

There is inconsistent and very low quality evidence about the use of non-myeloablative allo-transplantation on outcomes when compared to auto-transplantation. The role of adding rituximab to conditioning regimens prior to transplantation was assessed in one retrospective observational study from the USA (Khouri et al. 2005) which compared autologous versus non-myeloablative allogeneic transplantation after high-dose rituximab containing conditioning regimens for chemo sensitive FL. This study included 68 people who were followed up for a median of 34 months. Three year DFS and OS were reported as 84% vs. 85% (auto versus allo) and 84% vs. 88% ( $p=0.8$ ); with risk of progression reported as 5% and 3% respectively. In those that had previously failed auto-SCT (n=8), a 4 year DFS of 87% was reported.

A retrospective cohort study of 40 people at a single cancer centre in the USA who underwent BEAM conditioning ASCT (n=20) and alloHSCT with conditioning regimen of cyclophosphamide, fludarabine and TBI provided very low quality evidence on outcomes reported at median time of 34 months follow up (Lunning 2012). No report of prior rituximab use was given. Three year EFS and OS were reported as 60% vs. 79% and 62% vs. 85% (not statistically significant) respectively. In people whose previous remission duration was <12 months (11/20 and 20/20); 3 year EFS was reported as 36% vs. 79%,  $p < 0.03$ .

### **Reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation vs. autologous transplantation**

A retrospective review of 875 people in the European Bone Marrow Transplant Registry (Robinson et al. 2013) provided low quality evidence on outcomes of people who underwent ASCT (n=726) versus alloHSCT in order to compare outcomes of reduced intensity alloHSCT with median follow up of 59 months (range 3-108 months). 53% and 61% received prior rituximab in each respective group. The NRM was significantly worse for people undergoing reduced-intensity alloHSCT, with 100 days, 1 year and 5 year NRM reported as 2% vs. 6%, 3% vs. 17% and 5% vs. 22%,  $p < 0.001$ . For PFS, there was a survival benefit at 1 year PFS favouring ASCT (77% vs. 68%) but in 3 and 5 years this PFS benefit favoured alloHSCT 57% vs. 62% and 48% vs. 57%, all these differences were statistically significant ( $p < 0.001$ ). Non-significant differences were reported for OS with 1, 3 and 5 year rates reported as 90% vs. 80%, 78% vs. 68% and 72% vs. 67% ( $p = 0.84$ ), respectively in favour of ASCT. The number of non-relapse deaths were 37 (5%) in the ASCT group and 32 (21%) in the alloHSCT group.

Further very low quality evidence was provided by an observational study of long-term outcomes of RIC alloHSCT compared to ASCT in Grade I/II FL patients (Klyuchnikov et al. 2015). The 5 year adjusted probabilities of NRM, relapse/progression, PFS and OS of ASCT vs. alloHSCT groups were 5% vs. 26% ( $p < 0.001$ ); 54% vs. 20% ( $p < 0.0001$ ); 41% vs. 58% ( $p < 0.001$ ) and 74% vs. 66% ( $p = 0.05$ ) respectively. On multivariate analysis, ASCT was associated with reduced NRM (RR=0.21,  $p < 0.0001$ ) and time varying effects were seen on other outcomes.

### **Autologous transplantation (no comparator)**

Very low quality evidence from a single centre, non-comparative study of Jagadesh et al. (2014) reported that in 127 patients in whom 93% had prior exposure to rituximab, 10 year PFS and OS were 33.2% and 52.4% respectively, with age at transplant and number of prior therapies (>3 vs. 1-3) significant prognostic factors in both univariate and multivariate analysis (higher age HR 1.76, 95% CI 1.23-2.52,  $p = 0.002$  and >3 prior therapies HR 2.58, 95% CI 1.21-5.12,  $p = 0.006$ ). Oh et al. 2014 reported outcomes of 180 patients following relapse of chemotherapy. Very low quality evidence from this study indicated that, in univariate analysis, 5 year OS was significantly higher in patients receiving ASCT at 1st/2nd line compared to no ASCT and ASCT beyond second relapse (92.4% vs. 66.5% vs. 62.5%,  $p < 0.001$ ). Allogeneic transplantation did not affect OS ( $p = 0.62$ ). In a multivariate analysis, ASCT at 1st/2nd relapse was associated with improved OS (HR=4.55,  $p = 0.002$ ) independent of Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score 0-2 at diagnosis, no transformation and ever of rituximab with chemotherapy or as maintenance.

An observational study of 640 patients undergoing HDT/ASCT between 1998-2007 from the Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO) registry provided very low quality evidence on outcomes with a median follow up of 12.2 years from transplantation (Ubito et al. 2014). The median PFS and OS were 9.4 and 21.3 years with

patients transplanted at first complete response achieving a significantly better PFS (68%) and OS (74%) than those transplanted at 2nd complete response,  $p=0.005$ .

Another longer term follow up of outcomes with HDCT + ASCT, Arcani et al. (2015) reported on 117 patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. This study provided low quality evidence on the 5 year PFS and OS of patients after a median follow up of 6.7 years, with median time to relapse of 17 months in 46 patients who relapsed after treatment. For the 117 patients, 5 year PFS was 54% (95% CI 45-63%) and 5 year OS was 83% (95% CI 74-89%). For patients who were in first relapse, the 5 year OS was 85.3% (95% CI 74.4-91.9%) and 74% (95% CI 54.5-86.1%) for patients who underwent ASCT after 3 or more lines ( $p=0.05$ ).

#### **Allogeneic transplantation (no comparator)**

A US based observational study (Khoury et al. 2008) of 47 patients who received alloHSCT with non-myeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab provided very low quality evidence on outcomes after a median follow up of 60 months after transplantation. Five year PFS and OS was 85% and 83%. The incidence of grade 2 acute GVHD was 11% and chronic and chronic extensive GVHD was 60% and 36% respectively. Seven patients died (6 due to infection), with no cases due to recurrent lymphoma.

#### **Transplantation at second relapse (including relapse following prior autologous transplantation)**

Robinson et al. (2013) provided very low quality evidence of subsequent outcomes for people who relapsed after their ASCT ( $n=292$ ); with 17 (6%) receiving a second autologous transplantation and 56 (19%) proceeding to an alloHSCT. Only 1 of the 29 patients relapsing in the ASCT received a second transplant (myeloablative alloHSCT). In 56 patients receiving an alloHSCT, the 3 year NRM, disease progression, PFS and OS rates were 30%, 30%, 39% and 50% respectively.

Very low quality evidence came from a retrospective observational study (Okoroji et al. 2010) in a single cancer centre in the USA which reported outcomes for 50 people after receiving non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation or conventional treatment (single agent rituximab, combination chemo-antibodies or unknown treatment), with reporting that this followed the introduction of rituximab). The median follow up was 49 (range 23-113) months for people receiving alloHSCT and 37 months (range 17-130) months for those not allo-transplanted. Four year actuarial survival was reported as 73% vs. 71%,  $p=0.9$ .

Very low quality evidence came from a retrospective analysis of 146 patients in the Germany Registry Stem Cell Transplantation, Heinzelman et al. (2015) which reported survival outcomes. This included 90/146 patients who received a prior ASCT (data not reported separately), with a median follow-up of 9.1 years (range 3.6-15.7 years). The estimated 1, 2, 5 and 10 year OS was 67%, 60%, 53% and 48% respectively. The EFS was estimated at 63%, 53%, 47% and 40%. Multivariate analysis suggested treatment-sensitive disease, limited chronic GvHD and TBI-based conditioning in treatment refractory patients as independent prognostic factors for OS (data not reported).

### **4.1.5 Treating advanced-stage relapsed or refractory follicular lymphoma**

#### **Recommendations**

The recommendations in this section are from Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NICE technology appraisal guidance 137).



Rituximab, within its marketing authorisation, in combination with chemotherapy, is recommended as an option for the induction of remission in people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma.

Rituximab monotherapy as maintenance therapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma in remission induced with chemotherapy with or without rituximab.

Rituximab monotherapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma, when all alternative treatment options have been exhausted (that is, if there is resistance to or intolerance of chemotherapy).

*These recommendations are from Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NICE technology appraisal guidance 137). They were formulated by the technology appraisal and not by the guideline developers. They have been incorporated into this guideline in line with NICE procedures for developing clinical guidelines, and the evidence to support these recommendations can be found at [www.nice.org.uk/TA137](http://www.nice.org.uk/TA137).*

## **4.2 Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma**

### **4.2.1 First line treatment**

**Clinical question:** What is the most effective first-line treatment for people with MALT lymphoma?

#### **Recommendation**

##### **Gastric MALT lymphoma: localised disease**

Offer 1 or more lines of Helicobacter pylori eradication therapy, without any concurrent therapy, to people with H. pylori-positive gastric MALT lymphoma.

Consider H. pylori eradication therapy for people with H. pylori-negative gastric MALT lymphoma.

Consider 'watch and wait' (observation without therapy) for people with gastric MALT lymphoma that responds clinically and endoscopically to H. pylori eradication therapy but who have residual disease shown by surveillance biopsies of the stomach, unless high-risk features are present.

For people with residual MALT lymphoma after H. pylori eradication therapy who are at high risk of progression [H. pylori-negative at initial presentation or t(11:18) translocation], consider a choice of the following, in discussion with the person:

- chemotherapy (for example, chlorambucil or CVP) in combination with rituximab<sup>b</sup> or
- gastric radiotherapy

For people with progressive gastric MALT lymphoma, offer a choice of:

- chemotherapy (for example, chlorambucil or CVP) in combination with rituximab<sup>c</sup> or
- gastric radiotherapy.

<sup>b</sup> At the time of publication (July 2016) rituximab did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented [...].

<sup>c</sup> At the time of publication (July 2016) rituximab did not have a UK marketing authorisation for this indication. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented [...].

### Quality of the evidence

---

The quality of the evidence ranged from very low to high quality for individual outcomes as assessed using GRADE. Evidence was downgraded for imprecision, indirectness and for study limitations.

Specific issues with the evidence included:

- Underpowered randomised control trials
- Non-randomised comparative studies
- Non-comparative study designs
- Variation in measurement of outcomes (e.g. lymphoma regression, complete response)
- Variation in the diagnostic tests for helicobacter pyloridetection
- [...]

### Trade-off between clinical

---

#### **Patients with Gastric MALT lymphoma**

The GC made a strong recommendation for helicobacter pylori antibiotic eradication therapy in all patients with gastric MALT lymphoma because they thought it was important to reduce the use of toxic systemic therapies in some of these patients. There was evidence for the use of helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma positive for helicobacter pylori. However, the evidence base for the use of helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma negative for helicobacter pylori was limited but suggested that in these patients around 15% will not require further treatment with systemic therapies. In addition, the GC considered that the detection of helicobacter pylori can vary depending on the diagnostic test used. Therefore, the GC used their clinical judgement to make a recommendation to use helicobacter eradication therapy in patients with gastric MALT lymphoma negative for helicobacter eradication therapy (in case this indicates a false negative).

In patients with gastric MALT lymphoma who received antibiotic therapy, the GC considered that the recommendation for these patients needed to include assessment of response to antibiotic therapy in order to inform further treatment in these patients [...].

The use of toxic systemic therapies is associated with treatment related morbidity and toxic side effects, and while the GC acknowledged that for some patients this is unavoidable due to the requirement for toxic systemic therapies, they considered that the recommendations for patients with gastric MALT lymphoma will reduce the number of patients needing to receive toxic systemic treatment overall [...].

The GC considered that in patients with gastric MALT lymphoma who receive helicobacter eradication therapy but do not respond or have progression in their lymphoma resulting in a need for systemic therapies, there was no evidence to suggest that the delay in starting intensive systemic therapies as a result of undergoing helicobacter eradication therapy first, is unlikely to impact on overall survival rates.

#### **4.2.1.1. Clinical evidence**

#### 4.2.1.1.6 What is the most effective management strategy for patients with Gastric MALT lymphoma after treatment for helicobacter pylori infection eradication?

##### No response to antibiotic therapy

One systematic review (Zullo et al. 2010) provided evidence from 29 studies of low quality evidence assessing treatment of low-grade Gastric MALT lymphoma (stage IE1-IE28 or IIE1 according to Ann Arbor classification as modified by Musshof) unresponsive to helicobacter pylori eradication therapy. The 29 studies (21 prospective, 8 retrospective) provided evaluable data from 329 patients, of which 315 underwent oncologic therapy due to lymphoma persistence (successful eradicated patients n=233, infection persistence despite one or more antibiotic therapy n=45, lymphoma relapse at follow-up n=37). A total of 68 (21.6%) received chemotherapy, 112 (35.6%) received radiotherapy, 27 received rituximab (11.6%) and 80 underwent surgery (25.4%). Radiotherapy achieved a significantly higher remission rate (97.3%) compared to chemotherapy (85.3%, p=0.007). Remission rates for surgery (92.5%) were comparable to radiotherapy (p=0.2) and chemotherapy (p=0.2). Following monotherapy, lymphoma remission rate (59.3%) was significantly lower as compared with radiotherapy (p<0.001), surgery (p=0.004) and chemotherapy (p=0.006). When comparing the lymphoma remission rates achieved by a single therapy (overall considered: 287 patients) with that of combined treatments no statistically significant differences emerged (89.6% versus 96.4%, p=0.6). Zullo et al. (2010) reported that radiotherapy alone was both the most frequently chosen therapy and the most effective in patients with low grade gastric MALT lymphoma unresponsive to anti-helicobacter therapy. However, Zullo et al. (2010) also reported that of the 329 evaluable patients 14 (4.2%) had a reported remission at follow-up without any further therapy following H. pylori eradication.

---

##### Prica A et al., 2015 [9].

*Cancer Care Ontario (CCO)*

Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline

siehe auch: Prica A et al., 2017 [10].

##### Zielsetzung

To provide an updated guideline on the use of rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia (CLL).

##### Fragestellungen

1. In patients with lymphoma of any type or stage, is rituximab used alone or in combination with chemotherapy more effective than nonrituximab-containing regimens for improving overall survival rates (OS), disease control (as assessed by measures such as progression-free survival rates [PFS], event-free survival rates [EFS], time-to-treatment failure?
2. What is the toxicity associated with the use of rituximab used alone or in combination with chemotherapy compared with nonrituximab-containing regimens?
3. Which patients with lymphoma are more or less likely to benefit from treatment with rituximab compared with those treated with nonrituximab-containing regimens?

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur internen Begutachtung des Leitlinientextes vorgelegt,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

### Recherche/Suchzeitraum:

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

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

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

### LoE

Important quality features, such as required sample size and actual sample, loss to follow-up, blinding, randomization method, allocation concealment, early termination, intention-to-treat analysis, and ethical approval, for each study were extracted.

*Die Qualität der Evidenz wird nicht zusammenfassend nach einem Klassifikationsschema angegeben.*

### GoR

[...] recommendations were developed through a consideration of the aggregate evidence quality, the potential for bias in the evidence, and the likely benefits and harms of rituximab in patients with lymphoma and CLL. The members of the Working Group considered the values they used in weighing benefits compared with harms, and then made a considered judgement.

*Eine Graduierung der Empfehlungen konnte nicht identifiziert werden.*

## **Empfehlungen**

### **Indolent/Mantle Cell Lymphoma**

#### **Patients with Relapsed/Refractory Disease**

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

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

#### **Summary of Key Evidence**

---

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

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

#### **Referenzen**

- [39] Leonard J, Jung SH, Johnson JL, Bartlett N, Blum KA, Cheson BD, et al. CALGB 50401: a randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(15\_suppl):8000.
- [40] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(10):2453-2463.

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

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

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

[65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Lackey VL, Grimaldi M, Greco A.

[70] Dreyling M, Forstpointner R, Gramatzki M, Böck H, Hänel M, Seymour J, et al. Rituximab maintenance improves progression-free and overall survival rates after combined immuno-chemotherapy (R-FCM) in patients with relapsed follicular and mantle cell lymphoma: Final results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2006;24(18\_suppl):7502.

### **Rituximab Maintenance Therapy**

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

#### **Summary of Key Evidence**

---

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

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

Given the inclusion of a number of non-follicular indolent histologies in four of the six trials and the comparable activity of rituximab in follicular lymphoma and other non-follicular indolent

histologies, the DSG recommends that data from follicular lymphoma be generalised to these histologies (including marginal zone lymphoma [MZL] and lymphoplasmacytic lymphoma).

#### Referenzen

---

- [42] van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108(10):3295-3301.
- [60] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey F, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss group for clinical cancer research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-711.
- [61] Ghielmini ME, Hsu Schmitz S, Martinelli G, Peccatori F, Hess U, Fey M, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma (FL) receiving single agent rituximab at two different schedules in study SAKK 35/98. *J Clin Oncol* 2009;27(no. 15\_suppl):8512.
- [63] Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C, Baldini L, De Angelis F, Tucci A, et al. Rituximab maintenance compared with observation after brief first-line R-FND chemoimmunotherapy with rituximab consolidation in patients age older than 60 years with advanced follicular lymphoma: a phase III randomized study by the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3351-3359.
- [64] Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006;108(13):4003-4008.
- [65] Hainsworth JD, Litchy S, Shaffer DW, Van Lackey L, Grimaldi M, Greco FA. Maximizing therapeutic benefit of rituximab: maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma – a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1088-1095.
- [66] Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, Habermann TM, Gordon LI, Ryan T, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1607-1614.
- [67] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1624-1630.
- [71] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103(12):4416-4423.
- [72] Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(3759):42-51.

#### Justification for Recommendation

---

Rituximab is [...] effective in extending PFS in the relapsed setting when added to fludarabine-based chemotherapy, and this consistent benefit formed the basis for the recommendation in this setting.

#### Qualifying Statements for Recommendation

---

- Rituximab has a favourable single-agent toxicity profile. The addition of rituximab to chemotherapeutic regimens such as CVP, CHOP, bendamustine, and FCM does not appear to significantly alter the adverse effects of these regimens in lymphoma.
- Rituximab should be administered at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup> and administered at the beginning of each treatment cycle of chemotherapy, as this was the dose and schedule used in the included studies.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)  
am 05.06.2020

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
2	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to Jun 2020

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.06.2020

#	Suchfrage
1	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
2	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	((#4) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])



### Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.06.2020

#	Suchfrage
1	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
2	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((#4) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Lymphoma [online]. 09.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2019. [Zugriff: 26.05.2020]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002, Vers 12). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Obinutuzumab\\_D-229\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2801/2016-12-15_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-229_BAnz.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL); Anlage VI: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten, zuletzt geändert am 01. August 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 30.10.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-622/AM-RL-VI-Off-label-2020-08-01.pdf>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 15. September 2016 / 16. März 2017 - Idelalisib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 10.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Idelalisib\\_D-256\\_D-222\\_D-135.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-263/2017-03-16_Geltende-Fassung_Idelalisib_D-256_D-222_D-135.pdf).
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 10.06.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Follikulaeres\\_Lymphom/LL\\_Foll\\_Lymphom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Follikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf).
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas. NCCN evidence blocks. Version 1.2020 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 26.05.2020]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf).
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell Lymphomas; Vers. 1.2020 [online]. 22.01.2020. Fort Washington (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 26.05.2020]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. Published date: 20 July 2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 10.06.2020]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
9. **Prisca A, Baldassarre F, Hicks L, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: a clinical practice guideline [online]. Vers. 3. 31. März

2015. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2015. [Zugriff: 10.06.2020]. URL:  
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=340746>.

10. **Prica A, Baldassarre F, Hicks LK, Imrie K, Kouroukis T, Cheung M.** Rituximab in lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017;29(1):e13-e28.