



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-050-z Lisocabtagen maraleucel

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

Lisocabtagen maraleucel

[zur Behandlung des rezidierten /refraktären DLBCL, HGBL, PMBCL, FL3b; nach einer vorangegangenen Therapielinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie: Anlage I – CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (Stand 1.1.2023)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:

- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden
- Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisocabtagen maraleucel tbd Breyanzi®	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Lisocabtagen maraleucel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind.
Antineoplastische Mittel	
Bleomycin L01DC01 Generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Carmustin L01AD01 generisch	Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom).
Cyclophosphamid L01AA01 Generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - 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: <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: <ul style="list-style-type: none"> - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Etoposid L01CB01 Generisch</p>	<p>Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</p>
<p>Ifosfamid L01AA06 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.</p>
<p>Melphalan L01AA03 Phelinun®</p>	<p>Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),</p>
<p>Methotrexat L01BA01 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln</p>
<p>Mitoxantron L01DB07 generisch</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.</p>
<p>Pixantron L01DB11 Pixuvri®</p>	<p>Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.</p>
<p>Trofosfamid L01AA07 generisch</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 generisch</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome</p>
<p>Vincristin L01CA02 generisch</p>	<p>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</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vindesin L01CA03 Generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	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
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	
Polatuzumab Vedotin L01XC37 Polivy®	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
Monoklonale Antikörper	
Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): <ul style="list-style-type: none"> - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt. - Eine Rituximab-Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	- Rituximab ist als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.
Tafasitamab L01FX12 Minjuvi®	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
CAR-T-Zellen	
Axicabtagen-Ciloleuceel L01XX70 Yescarta®	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.
Ausschließlich für das FL zugelassene Arzneimittel	
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 follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.
Interferon alfa-2a L03AB05 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Follikuläre Lymphome: Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-050-z (Lisocabtagen maraleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	45
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
(A)SCT	(autologous) stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Event-free survival
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal centre B-cell
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LBCL	Large B-cell lymphoma
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NOS	Not otherwise specified
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PMB(C)L	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
RR	Relatives Risiko
r/r	relapsed / refractory
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL), des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und des follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1101 Referenzen.

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [2].

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Fragestellung

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

Methodik

Population:

- individuals with a confirmed diagnosis of DLBCL
- We considered individuals with r/r DLBCL.

Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment, for example, standard treatment (e.g. chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation and allogenic stem-cell transplantation). Co-interventions would have been required to be comparable between intervention groups.
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

Endpunkte:

- Overall survival, Quality of life, Treatment-related mortality, adverse events (AEs), Progression-free survival (PFS), Response to treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and EMBASE until September 11th, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies.
- 38 ongoing studies, including three RCTs.
- Ten studies are awaiting classification due to completion with no retrievable results data or insufficient data to justify inclusion.

Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two

studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.

- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogeneic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was high for all studies, in particular, due to incomplete follow-up and the absence of blinding. None of the included studies had a control group so that no adequate comparative effect measures could be calculated. The duration of follow-up varied substantially between studies, in particular, for harms. Our certainty in the evidence is very low for all outcomes.

Studienergebnisse:

- Overall survival was reported by eight studies (567 participants). Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on overall survival.
- Two studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up (12 months or 18 months) described improvements of quality of life measured with the EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale (EQ-5D-5L VAS) or Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on quality of life.
- None of the studies reported treatment-related mortality.
- Five studies (550 participants) reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99% and 100% for any grade adverse events and 68% to 98% for adverse events grade ≥ 3 . In three studies (253 participants), 56% to 68% of participants experienced serious adverse events, while in one study (28 participants), no serious adverse events occurred. CAR T-cell therapy may increase the risk of adverse events and serious adverse events but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- The occurrence of cytokine release syndrome (CRS) was reported in 11 studies (675 participants) under use of various grading criteria. Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014. CAR T-cell therapy may increase the risk of CRS but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- Nine studies (575 participants) reported results on PFS, disease-free survival or relapse-free survival. Twelve-month PFS rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12 and 18 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on progression free survival.
- Thirteen studies (620 participants) provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on complete response rates.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

3.2 Systematische Reviews

Shargian L et al., 2022 [8].

Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to compile all evidence and compare the efficacy and safety of CAR-T therapy versus high-dose chemotherapy followed by ASCT as second-line treatment for R/R large B-cell lymphoma (LBCL).

Methodik

Population:

- Patients with R/R LBCL.

Intervention:

- anti-CD19 CAR-T Therapy

Komparator:

- high-dose salvage chemotherapy followed by ASCT (standard of care, SOC)

Endpunkte:

- Primary outcomes included both event-free survival (EFS) and overall survival (OS). Secondary outcomes included overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS) and safety. OS was defined as the time from randomisation to death from any cause.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed until February 2022, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library, until January 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane`s risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, only three trials fulfilled the inclusion criteria.

Charakteristika der Population:

- Our analysis included 865 patients

TABLE 1 Characteristics of trials

	ZUMA-7 Locke et al. ¹⁵ 2021	BELINDA Bishop et al. ¹⁶ 2021	TRANSFORM Kamdar et al. ¹⁴ 2021
Autologous Anti-CD19 CAR	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell selection	No	No	CD4:CD8
Inclusion criteria	RD and relapse <1 year LBCL	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Hx of CNS	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Sec. CNS lymphoma
Randomisation	1:1	1:1	1:1
Randomisation stratification	sAAIPI RD vs. relapsed disease.	sAAIPI RD and relapse <6 months vs. relapse 6–12 months. US vs. non-US	sAAIPI RD and relapse <3 months vs. relapse 3–12 months.
Primary outcome	EFS	EFS	EFS
Definition of EFS	Time from randomisation to death or PD, or failure to achieve CR or PR by day 150 or start of new anti-neoplastic therapy.	Time from randomisation to SD or PD at or after the week 12 assessment or death at any time.	Time from randomisation to death or PD or failure to achieve CR or PR by 9 weeks or start of new anti-neoplastic therapy.
Date of initial response assessment	Day 50 and 100	Weeks 6 and 12	Weeks 9 and 18
<i>CAR-T therapy arm</i>			
Bridging chemotherapy	No (only steroids)	Allowed (switching allowed)	Allowed
Lymphodepletion	Flu 30/Cy500mg/m ² X3d	Flu 25/Cy250mg/m ² X3d	Flu 30/Cy300mg/m ² X3d
Cell dose	2 × 10 ⁶ cell/kg	0.6–6 × 10 ⁸ cells Median 2.9 × 10 ⁸	1 × 10 ⁸ cells
<i>SOC arm</i>			
Salvage regimen	ICE DHAP GDP ESHAP	ICE DHAP GDP GEMOX	ICE DHAP GDP
Cycle number	2–3	2 (Switching allowed)	3

Abbreviations: DHAP, dexamethasone-cytarabine-cisplatin; ESHAP, etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin; FL3B, follicular lymphoma grade 3B; GDP, gemcitabine-dexamethasone-cisplatin; GEMOX, gemcitabine-oxaliplatin; ICE, ifosfamide-carboplatin-etoposide; PD, progressive disease; PMBL, primary mediastinal B cell lymphoma; RD, refractory disease; sAAIPI, second-line age-adjusted International Prognostic Index; US, United States.

Qualität der Studien:

- The ZUMA-7 and BELINDA trials were judged as low risk of selection bias in terms of randomisation generation and allocation concealment. In the TRANSFORM trial, which was published as an abstract, methods of allocation concealment and generation were not reported. Blinding of patients and personnel was not done in all trials. All trials were judged as low risk of attrition bias, and at low risk of selective outcome reporting bias as clinically important outcomes including OS were well addressed.

Studienergebnisse:

- OS:

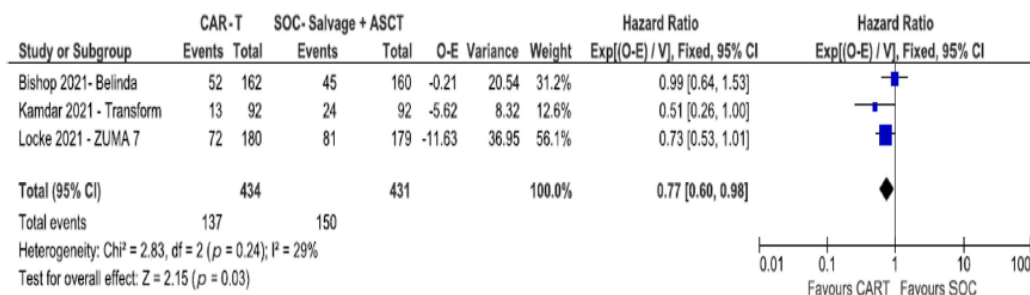


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

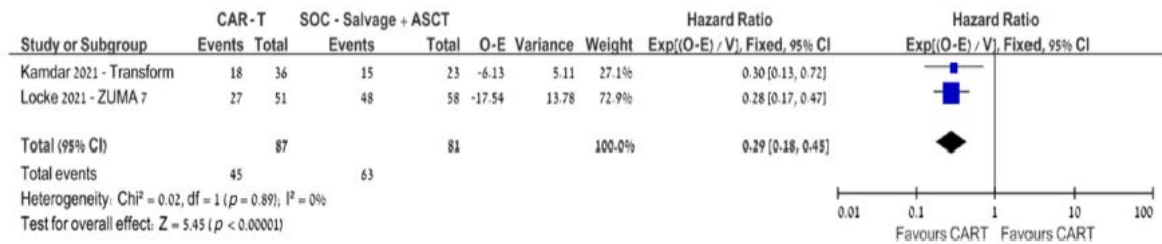


FIGURE 3 Event-free survival

- The advantage in terms of EFS with CAR-T therapy remained consistent across subgroup analyses among patients with High-grade B-cell lymphoma (HGBL) (HR 0.57, 95% CI 0.38–0.87; $I^2 = 22\%$, 179 patients, three trials) and Germinal centre B-cell (GCB) cell of origin (HR 0.47, 95% CI 0.36–0.62; $I^2 = 59\%$, 402 patients, three trials).
- among non-GCB patients, the EFS advantage was not statistically significant (HR 0.87, 95% CI 0.58–1.32; $I^2 = 80\%$, 170 patients, three trials)
- Subgroup analysis of EFS among patients aged >65 years also favoured CAR-T therapy over SOC (HR 0.29, 95% CI 0.18–0.45; $I^2 = 0\%$, 168 patients, two trials).
- Safety:

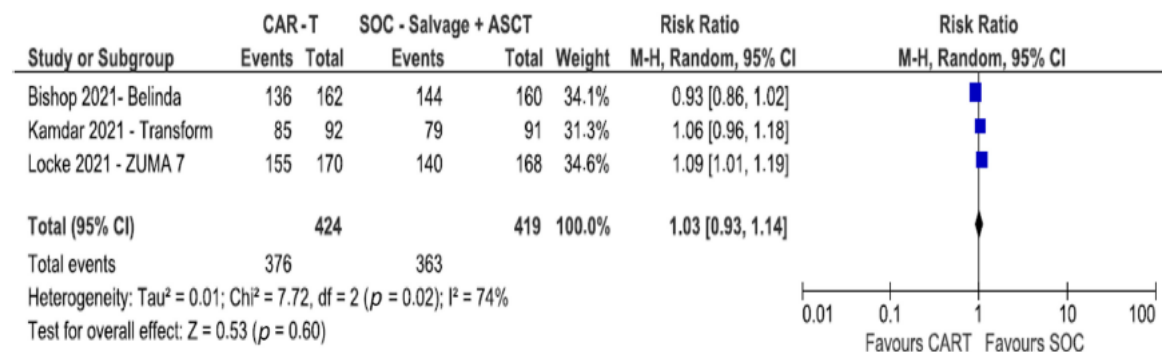


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

- Regarding haematological toxicity, there was an increased risk of Grade III–IV neutropenia among CAR-T therapy patients, 257/424 (61%) in the CAR-T therapy arm versus 178/419 (42%) in the SOC arm (RR 1.41, 95% CI 1.06–1.90; $I^2 = 79\%$, REM, three trials).
- However, the risk of febrile neutropenia, was decreased among CAR-T therapy patients compared to the SOC arm, 40/424 (9%) versus 110/419 (26%) (RR 0.33, 95% CI 0.13–0.88; $I^2 = 85\%$, REM, three trials).
- Also, the risk of Grade III–IV thrombocytopenia was significantly decreased in the CAR-T therapy arm versus the SOC arm, 122/424 (29%) versus 229/419 (55%) (RR 0.52, 95% CI 0.28–0.95; $I^2 = 92\%$, REM, three trials).
- There was no difference in the risk of Grade III-IV anaemia between the two arms

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, treatment of patients with LBCL refractory or relapsing early after front-line therapy has been considered an unmet need for the last several decades. Pooled analysis of three pioneering trials demonstrated that CAR-T therapy has significantly superior outcomes compared to the SOC. This analysis demonstrates that early administration of

CAR-T therapy provides a statistically significant survival advantage. Nevertheless, results are quite preliminary. Longer follow-up and future trials designed to compare CAR-T therapy with and without bridging to ASCT are needed to confirm these results and determine the optimal sequencing of CAR-T therapy in the management of R/R LBCL.

Kommentare zum Review

Several limitations of our analysis merit consideration. The main limitation lies in the fact that CAR-T therapy is an innovative treatment, researched in randomised studies only in the last 2 years with preliminary results only recently published. We therefore have a very small number of studies, one of which has only been published as an abstract. The median follow-up time, ranging between 6 and 24 months, is much too short and impairs our ability to draw strict conclusions. Another important limitation is the variability in the design of the studies, translating into high heterogeneity between the studies, especially between the BELINDA trial and the other two trials. Even though there are many similarities between the trials, still there are two major differences: first, the definition of EFS in each of the trials.

Es liegt ein weiter SR zu ähnlicher Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ying Z et al., 2022 [10].

Thuresson, PO et al., 2020 [9].

A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large b cell lymphoma

Fragestellung

The aim of our clinical systematic literature review (SLR) was to identify current clinical evidence on pharmacologic options for the specific population of patients with R/R DLBCL who were ineligible for, or relapsed following stem cell transplantation (SCT). A secondary objective was to assess the feasibility of conducting an indirect treatment comparison (ITC) or network meta-analysis (NMA) to evaluate the relative efficacy and safety of pola-BR versus other relevant treatments for R/R DLBCL.

Methodik

Population:

- adults with R/R DLBCL who are receiving second or third-line (or beyond) therapy and are ineligible for, or relapse following, SCT

Intervention/Komparator:

- licensed or investigational treatments as second- or later-line therapy were included

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), complete response (CR), overall response rate (ORR), safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases (Embase, MEDLINE, and The Cochrane Library) were searched for relevant English-language publications on 10 June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- A quality assessment of included RCTs and observational studies was performed using the Cochrane Collaboration tool and the Downs and Black checklist.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N = 20 studies, including seven RCTs [11, 17–22] and 13 prospective, observational or single-arm trials [9, 23–34].

Charakteristika der Population:

Table 1 Outcomes for each of the interventions covered by the 19 included studies identified by the systematic literature review

Intervention	No. studies	ORR, %	CR %	Median PFS, months	Median OS, months	EFS, %	Median DOR, months	References
Axicabtagene ciloleucel	1	82	58	7.3 ^h	NR		8.1	[27]
BR	2	46–63	15–37	3.6–6.7	NR [30]		17.3	[28, 32]
GDP	1 ^a	63 (vs 55)	29 (vs 38)	17.1 (vs 6.0) ⁱ	17.0 (vs 7.0)	19.6 (vs 11.1) ^j		[17]
Gemcitabine + vinorelbine	1	50	14		12.9			[29]
ESHAP	1 ^b	62 (vs 60)	37 (vs 36)					[18]
Inotuzumab ozogamicin + R	1 ^c	41 (vs 44)	13 (vs 13)	3.7 (vs 3.5)	9.5 (vs 9.5)			[20]
Lenalidomide	4 ^d	19–28	7–12	13.6 (vs 7.9) weeks	7.1		10.6	[9, 19, 24, 33]
Lenalidomide + R	1	35	35		NR		16.5	[34]
Pixantrone	1 ^e	37 (vs 14)	11 (vs 0)	5.3 (vs 2.6)	10.2 (vs 7.6)			[19, 35]
Pixantrone + R	1 ^f	62 (vs 44)	36 (vs 22)	7.3 (vs 6.3)	13.3 (vs 19.6)			[22]
Pola-BR	1 ^g	48.0 (vs 18)	42.5 (vs 15)	7.6 (vs 2.0)	12.4 (vs 4.7)	31.6 (vs 5.3) ^k	10.3 (vs 4.1)	[11]
R-GemOx	3	44–73	34–73	5.0–NR	5.7–11.0			[23, 25, 26]
Tisagenlecleucel	2	50–54	40–43	2.9–3.2	11.1–22.2		NR	[30, 31]

BR, bendamustine plus rituximab; CR, complete response; DOR, duration of response; EFS, event-free survival; ESHAP, etoposide, methylprednisolone, cytosine arabinoside, platinum; GDP, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin; GemOx, gemcitabine, oxaliplatin; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pola, polatuzumab vedotin; R, rituximab

^a In this trial, GDP was compared with ESHAP

^b In this trial, ESHAP was compared with R-ESHAP

^c In this trial, inotuzumab ozogamicin plus rituximab was compared with the investigator's choice of treatment (inotuzumab ozogamicin plus rituximab)

^d In this trial, lenalidomide was compared with the investigator's choice of treatment (gemcitabine, rituximab, etoposide, or oxaliplatin)

^e In this trial, pixantrone was compared with the investigator's choice of treatment (vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, or gemcitabine)

^f In this trial, pixantrone plus rituximab was compared with gemcitabine plus rituximab

^g In this trial, pola-BR was compared with BR

^h Independent review committee-assessed

ⁱ Digitized estimate from the Kaplan-Meier curve

^j Three-year EFS rate shown

^k One-year EFS rates shown

Qualität der Studien:

- Among the seven included RCTs, the studies by Sehn et al. [11] and Pettengell et al. [21] appeared to have the lowest risk for bias.

Studienergebnisse:

- Endpoint definitions varied between studies limiting potential comparisons. The International Working Group (IWG) 1999–NHL guidelines were the most commonly used criteria to define CR.
- Eleven studies reported median overall survival (OS) [11, 19–22, 25, 26, 29–32] with estimates ranging 5.0–22.2 months (Table 1; in two studies, median OS was not reached). An improvement in median OS was observed with the addition of pola to BR [HR 0.42 (95% CI 0.24–0.75)] [11]. Similarly, median OS for pixantrone was higher than the investigator's choice comparator [HR 0.79 (95% CI 0.53–1.18)]; however, the difference was not statistically significant [21]. In the PIX-306 trial, median OS was lower with pixantrone + rituximab than with gemcitabine + rituximab [22].

- Median OS for R-GemOx ranged from 9.1 [25] to 11.0 months [26], and median OS with tisagenlecleucel ranged from 11.1 [30] to 22.2 months [31]. In addition, three studies reported 1-year OS rates [11, 25, 30]. The OS rate at 1 year was 52% with pola-BR (vs. 24% with BR alone) [11], 48% with tisagenlecleucel [30], and 41% with R-GemOx [25].
- Safety: There was some variation in the safety results presented in the studies; therefore, direct comparisons were not feasible. Rates of anycause adverse events (AEs) were similar with pola-BR vs. BR alone (100% vs. 97.4%) [11]. The most common Grade 3/5 AEs that were higher with addition of pola to BR were cytopenias, febrile neutropenia, and infections [11]. Grade 3/4 AEs occurring in >5% of patients treated with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin were anemia and leukopenia [17].
- Similarly, common Grade 3/4 AEs with R-GemOx were neutropenia (43%), peripheral neuropathy (7%), and thrombocytopenia (43%) [25].

Network-Building Analysis:

- It was not possible to construct a connected network of evidence using data from either RCTs or the broader post-hoc study inclusion. Because of this, conducting an NMA was deemed unfeasible.

Anmerkung/Fazit der Autoren

These findings highlight the paucity of published RCTs to establish the comparative efficacy of treatments for R/R DLBCL, and demonstrate a fragmented treatment landscape and lack of standard of care in this setting.

Referenzen:

11. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):1683.
17. Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(1):41–6.
18. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, et al. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(2):125–8.
21. Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol*. 2016;174(5):692–9.
22. Salles GA, Jurczak W, Andorsky DJ, et al. Results of a Phase 3 randomised multicenter study comparing pixantrone + rituximab with gemcitabine + rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4189

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [6,7].

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

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten 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: Gültig bis: 30.10.2027

Recherche/Suchzeitraum:

- Vom 10.06.2012 bis zum 10.06.2022.
- Am 09.06.2020 fand eine Suche nach relevanten Leitlinien statt. Es wurde jeweils mit den Suchbegriffen „aggressiv“, „diffus“, „DLBCL“, „Lymphom“ und „Hodgkin“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in Medline nach relevanten Leitlinien gesucht
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Website des IQWiG/G-BA mit den Suchbegriffen „DLBCL“ und „Lymphom“ nach Dossierbewertungen gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient*innen mit einem DLBCL beziehen.

LoE/GoR

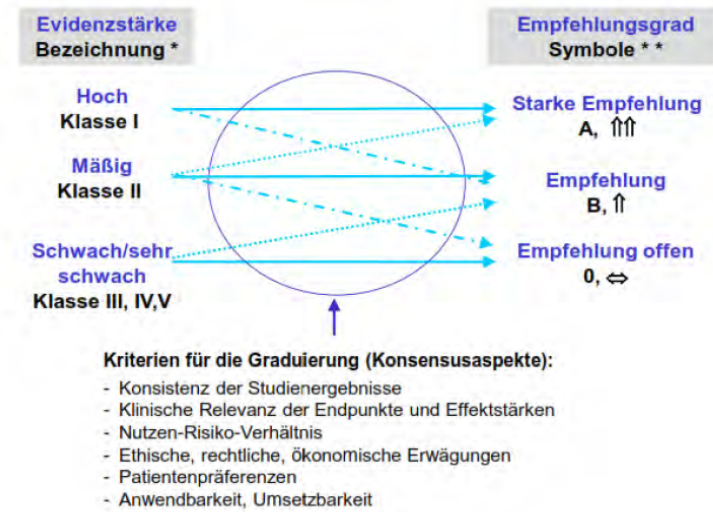
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: 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.	⊕⊖⊖⊖

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

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen

7. Besondere Subgruppen

7.1. Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit lymphoma)

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen mit einer in diesem Kapitel thematisierten Entität geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	
7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[257] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Die Therapie des DLBCL, NOS sollte außerhalb von klinischen Studien nicht von genetisch definierten Subgruppen abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	
7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	
7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	DLBCL mit alleiniger <i>MYC</i> Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Konsens	
7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Außerhalb von klinischen Studien sollen DLBCL/high-grade B-Zell Lymphome mit <i>MYC</i> Translokation und <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> Translokation analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

7.3. Primär mediastinales B-Zell Lymphom

7.3.3.2. Therapie im Rezidiv/Refraktärität

7.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL, bei denen ein Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie auftritt und die sich für eine HDCT eignen, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie und Rituximab (z.B. R-DHAP/Ox, R-ICE, R-GDP) und bei Erreichen mindestens einer partiellen metabolischen Remission nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden.	
	Starker Konsens	
7.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärem Verlauf unter der Erstlinientherapie sollten mit Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Brentuximab vedotin behandelt werden. CAVE: off-label use (Kostenübernahme nicht gesichert)	
	Starker Konsens	
7.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach zwei systemischen Vortherapien sollten mit einer anti-CD19 CAR T-Zelltherapie behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidivierten Patient*innen, was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Um eine möglichst effektive Behandlung zu erreichen, ist eine Behandlung an hämato-onkologischen Zentren und wenn möglich ein Einschluss in Studien zu empfehlen. Die Behandlung außerhalb klinischer Studien ähnelt der des r/r DLBCL mit einigen Modifikationen.

Patient*innen, bei denen ein Rezidiv nach einer initial chemosensitiven Erkrankung auftritt, werden analog dem langjährigen Standard bei r/r DLBCL mit einer nicht-kreuzresistenten **platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE)** behandelt. Bei Patient*innen, die auf die Salvage-Immunchemotherapie ansprechen, folgt eine konsolidierende **autologe Stammzelltransplantation (SZT)**[400], [401]. Die Datenlage zur allogenen SZT nach oder anstelle einer autologen SZT wird kontrovers diskutiert. Bei 28 Patient*innen, von denen 20 vorher autolog transplantiert wurden, lag das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 45 %, jedoch verstarben alle Patient*innen, die zum Zeitpunkt der allogenen SZT refraktär waren [402]. In einer japanischen Kohorte hingegen konnte auch bei 6/15 refraktären Patient*innen eine CR erreicht werden [403], sodass zur Klärung des Nutzens einer allogenen SZT in der refraktären Population noch weitere Studien nötig sind. Durch die unten aufgeführten molekular informierten Therapien ist die allogene SZT in ihrer Bedeutung derzeit als nachrangig zu bewerten.

Von einer initial chemosensitiven Erkrankung sind primär refraktäre Patient*innen abzugrenzen, die frühzeitig biologisch informierten Therapiekonzepten zugeführt werden, wie beispielsweise einer CAR T-Zelltherapie oder einer Checkpoint-Blockade.

Durch ein besseres molekulares Verständnis der Vulnerabilitäten für **Checkpointinhibitoren** im PMBL [374], [404], [405] stellt beispielsweise die PD-1 Blockade eine sehr attraktive Option mit sehr guter und lang andauernder Remission in der Zweitlinie bei refraktärem PMBL dar und sollte evaluiert werden. Eine Zulassung für **Pembrolizumab** in dieser Indikation besteht jedoch derzeit nur in der Schweiz und den USA. Tiefe und Ansprechdauer von **Nivolumab** in dieser Indikation konnte durch gleichzeitige Gabe mit **Brentuximab Vedotin** verbessert werden [406], steht derzeit aber noch nicht außerhalb von Studien zur Verfügung. Eine Beantragung bei der Krankenkasse sollte vor Gabe erfolgen.

In den Zulassungsstudien der **CAR T-Zelltherapien** wurden PMBL Patient*innen in Phase I und II Studien inkludiert [407], [408], [409], und stellen somit in der Refraktärität nach zwei Vortherapien eine

zugelassene Behandlungsindikation in der Drittlinie dar. Obwohl in der ZUMA7 Studie in der Zweitlinie keine PMBLs eingeschlossen waren, diese jedoch in der ZUMA1 Studie in der Drittlinie sehr effizient waren, sollten primär refraktären PMBLs analog der DLBCL Zweitlinie eine CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinie angeboten werden. Eine individuelle Kostenerstattungsanfrage sollte bei fehlender Zulassung erfolgen.

Referenzen:

400. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015;5:e372. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26636287/>
401. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1329-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604722/>
407. Abramson J, Palomba M, Gordon L, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396:839-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888407/>
408. Neelapu S, Locke F, Bartlett N, Lekakis L, Miklos D, Jacobson C, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>
409. Kochenderfer J, Dudley M, Kassim S, Somerville R, Carpenter R, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33:540-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154820/>

7.17	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL, die in ihrer Erstlinie noch keine Bestrahlung erhalten haben, sollten bei lokalisierendem Rezidiv eine zusätzliche Bestrahlung erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Bei Patient*innen mit lokalem Rezidiv/Refraktarität, die in der Erstlinie nicht bestrahlt wurden, erfolgt eine Bestrahlung. Dabei wird eine Bestrahlung erst nach erfolgter Hochdosischemotherapie aufgrund der Pneumonitisgefahr favorisiert [410].

Referenzen:

410. Pinnix C, Smith G, Milgrom S, Osborne E, Reddy J, Akhtari M, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:175-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863764/>

7.3.4. Therapie des (mediastinalen) Grauzonen Lymphoms

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei Patient*innen mit Erstdiagnose und/oder Rezidiv eines Grauzonenlymphom sollten alle Therapieoptionen, die sich durch die verschiedenen Anteile ergeben, in die Therapieentscheidung (idealerweise im Tumorboard) einbezogen werden.	
	Starker Konsens	

7.4.7. Follikuläres Lymphom Grad 3B und primär transformierte folliculäre Lymphome

7.4.7.3. Therapie

7.46	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen wie Patient*innen mit einem de novo DLBCL behandelt werden. Vor dem regelhaften Einsatz von Rituximab hatten Patient*innen mit folliculärem Lymphom Grad 3B, die als Erstlinientherapie ein Anthrazyklin erhielten, in einer kleinen retrospektiven Analyse ein signifikant längeres Überleben als Patient*innen, bei denen kein Anthrazyklin eingesetzt worden war [502]. In einer post-hoc Analyse mehrerer Studien zeigten die wenigen untersuchten Patient*innen mit folliculärem Lymphom Grad 3B nach einer Therapie mit R-CHOP ein 5 Jahres progressionsfreies Überleben von ca. 70 %, bei allerdings sehr kleiner Fallzahl in dieser Studie [508].

Referenzen:

113. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042/> 203. Habermann T, Weller E, Morrison V, Gascoyne R, Cassileth P, Cohn J, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3121-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754935/> 204. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-985 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116:2040-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548096/>

Es gibt in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom“ von 2020 [3]. eine identische Empfehlung zur Behandlung des folliculären Lymphoms Grad 3B.

7.47	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Patient*innen, bei denen bei Erstdiagnose des follikulären Lymphoms gleichzeitig ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom diagnostiziert wird (primär transformiertes follikuläres Lymphom bzw. sekundär simultanes DLBCL), sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203], [204], [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Frühere Studien zeigten eine deutlich schlechtere Prognose für Patient*innen mit transformierten follikulären Lymphomen mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 1 bis 2 Jahren [507]. Durch den Einsatz von Rituximab hat sich die Prognose deutlich verbessert. In der Studie von Link et al lag das 5-Jahres-Überleben nach Rituximab-haltiger Chemotherapie bei über 70% [503]. Insbesondere für Patient*innen mit primärer Transformation und Patient*innen mit vorbekannten follikulären Lymphomen ohne Vortherapie wird eine Therapie mit R-CHOP als Standard empfohlen. In verschiedenen Kohortenstudien hatten Patient*innen mit einer primären Transformation nach einer Therapie mit R-CHOP kein signifikant schlechteres Therapieansprechen und Überlebenszeiten als Patient*innen mit de novo DLBCL [513], [514], [504]. Die Frage des Stellenwertes einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation für Patient*innen mit transformierten follikulären Lymphomen bei Erstdiagnose ist nicht abschließend geklärt, insbesondere da die meisten Studien nur eine kleine Fallzahl aufweisen und zudem meist Patient*innen mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom und somit sekundärer Transformation beinhalteten. Ban-Hoefen et al. (NCCN database) zeigten einen Vorteil für die konsolidierende autoSZT in der Rituximab Ära. Das 2-Jahres OS betrug 74% für Patient*innen nach autoSZT, und 59% für Patient*innen, welche ausschließlich mit Chemo-Immuntherapie behandelt wurden. Patient*innen, die keine Vortherapie des follikulären Lymphoms aufwiesen zeigten in dieser Gruppe ein besseres Gesamtüberleben. Eine konsolidierende Hochdosistherapie lässt sich geeigneten Patient*innen anbieten.

Empfehlungen Rezidivtherapie

8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Zweitlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	

8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen

Standardtherapie für Patient*innen, die sich für eine Transplantation eignen, war bisher (2021) eine Platin-basierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR T-Zelltherapie in drei randomisierten Studien herausgefordert (Belinda NCT03570892, Transform NCT03575351, ZUMA-7 NCT03391466), deren Ergebnisse 12/2021 erstmals präsentiert wurden. Einschlusskriterium für diese Studien war eine Hochrisiko-Konstellation, die durch die Zeit bis zum Rezidiv/Progress definiert wurde. Daher ist nun bei der Indikationsstellung in der Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen zwischen primär

progredienten/früh rezidierten (< 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, Hochrisiko) und spät rezidierten Patient*innen (> 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, nicht Hochrisiko) zu unterscheiden.

8.3.1.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit frühem Rezidiv in kurativer Intention

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten. CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[551] , [552] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBSCT konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT0357535, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS [553]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [551].

Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBSCT. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % ≥65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen SAAIPI (2-3). Von 180 Patient*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; P<.0001). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9; P<.0001]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730; P=.027). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 traten bei 155 (91%) und 140 (83%) Patient*innen auf, und therapiebedingte Todesfälle traten bei 1 bzw. 2 Patient*innen im axi-cel- bzw. SOC-Arm auf. Bei den mit axi-cel behandelten Patient*innen trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des Grades ≥3 bei 11 (6%) Patient*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades ≥3 bei 36 (21%) Patient*innen (mediane Zeit bis zum Auftreten 7 d; mediane Dauer 8,5

d). Es traten keine CRS oder NEs des Grades 5 auf. Insgesamt wurde damit die Überlegenheit des neuen Therapieprinzips gegenüber der Standardtherapie bei relativ guter Verträglichkeit klar gezeigt.

Die Q1 2022 verfügbaren Daten für **Lisocabtagen Maraleucel** aus der TRANSFORM Studie sind mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 6 Monaten hinsichtlich der Überlebensparameter noch eingeschränkt sicher beurteilbar [552]. Insgesamt wurden 184 Patient*innen randomisiert, davon 92 Patient*innen in jeder Gruppe. Von 91 behandelten Patient*innen in Arm A (Standardtherapie) erhielten 43 Patient*innen eine HDCTx mit BEAM + autoSZT, von denen 28 eine CR erreichten. Fünfzig Patient*innen wechselten zur Behandlung mit Liso-Cel. In Arm B (experimenteller Arm) erhielten 90 Patient*innen eine Liso-Cel-Infusion; 58 Patient*innen (63 %) erhielten eine Überbrückungstherapie. Für die Arme A und B betrug das mediane EFS 2,3 vs. 10,1 Monate (HR, 0,349; $P < 0,0001$), das mediane PFS 5,7 vs. 14,8 Monate (HR, 0,406; $P = 0,0001$), und die CR-Rate lag bei 39 % vs. 66 % ($P < 0,0001$). Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt dieser Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten (Bereich, 0,9-20,0) noch nicht ausgereift. In Arm B wurde bei 49 % der Patient*innen ein CRS beliebigen Grades festgestellt, bei 37 % ein CRS Grad 1 und bei 11 % ein CRS des Grad 2. Nur 1 Patient*in hatte ein CRS Grad 3 (Beginn an Tag 9, das sich innerhalb von 2 Tagen auflöste). NEs jeglichen Grades wurden bei 12 % der Patient*innen gemeldet und waren ebenfalls überwiegend von niedrigem Grad (Grad 3, 4 %). Es wurden keine CRS oder NEs der Grade 4 oder 5 gemeldet.

Tisagenlecleucel hat in der BELINDA Studie hingegen keinen EFS Vorteil gegenüber der Standardtherapie gezeigt, so dass dieses Produkt in der Zweitlinientherapie nicht angeboten wird [553]. Diese große randomisierte Phase 3 Studie hatte ein Design gewählt, innerhalb dessen bis zur HDCTx im Standardarm oder bis zur CAR T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel im experimentellen Arm bis zu 12 Wochen mit unterschiedlichen Therapien vergehen konnten. Die Leitliniengruppe hat die Einschätzung, dass keine Aussagen auf Basis dieser Studie gemacht werden können.

Referenzen:

551. Locke F, Miklos D, Jacobson C, Perales M, Kersten M, Oluwole O, et al. Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;Online ahead of print

552. Kamdar M, Solomon S, Arnason J, Johnston P, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. 2022;399:2294-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717989/>

553. Bishop M, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-line Tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;Online ahead of print: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904798/>

8.3.1.2. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit spätem Rezidiv in kurativer Intention

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosisfähige Patient*innen sollten im Spätrezidiv eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem CD-20 Antikörper Rituximab (z.B. R-GDP, R-DHAP, R-ICE) erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[540], [554], [539] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊖⊖: Lebensqualität ⊕⊖⊖⊖: Ansprechraten ⊕⊖⊖⊖: Transplantationsraten	
	Starker Konsens	

8.8	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen, die nach 2-3 Zyklen Induktionstherapie PET/CT-basiert mindestens eine partielle Remission erzielen, sollen eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

1995 konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Transplantation einer alleinigen Immunchemotherapie bei der Zweitlinienbehandlung aggressiver NHL überlegen ist. Der Erfolg hängt von den auch aus der primären Therapie bekannten klinischen Risikofaktoren des IPI und dem Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie ab [541], [555], [556]. Es ist Praxis, vor HDCT eine konventionelle Salvagetherapie zur Verminderung der Tumormasse durchzuführen. Die etablierten Protokolle zur Induktionsbehandlung in der Zweitlinie enthalten Substanzen, die in der Primärtherapie nicht verwendet wurden oder wirksame Substanzen der primären Therapie in veränderter Dosierung und Applikationsform (z.B. Dauerinfusion anstelle von Bolusgabe). Als Standard gilt eine **Platinbasierte Polychemotherapie**. Nach dem Wirksamkeitsnachweis für **Rituximab** in der Primärtherapie wurden auch die konventionellen Chemotherapiekombinationen der Salvagetherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert.

In einer randomisierten Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patient*innen, die ohne Rituximab vorbehandelt waren, die Anwendung einer solchen Kombination der alleinigen Salvage-Chemotherapie überlegen ist [557]. Es ist ungeklärt, ob bei Vorbehandlung mit Rituximab eine Re-Therapie mit dem Antikörper sinnvoll ist und ein erneutes Ansprechen erwartet werden kann. Obwohl nicht eindeutig durch prospektiv randomisierte Studien als unterlegen bewiesen, findet in der Praxis keine Verwendung reiner Chemotherapie-Protokolle zur Induktion in der 2. Therapielinie mehr statt, sondern es erfolgt die kombinierte Gabe mit dem CD-20 Antikörper Rituximab.

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosischemotherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltete. Bei diesen Patient*innen wurde eine Gesamtansprechrate der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

Ein weiterer randomisierter Vergleich im Kontext der autologen SZT zwischen zwei platinhaltigen Salvagetherapien verglich das etablierte **R-DHAP** Schema mit einer Kombination aus Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin (**R-GDP**). Hierbei erwies sich R-GDP als gleich effektiv aber deutlich weniger toxisch als R-DHAP, so dass R-GDP gegenwärtig als Standard der Induktionstherapie in der Zweitlinie angesehen werden kann [554]. Für Patient*innen mit vorgeschädigter Niere stehen als Alternativen R-ICE mit Carboplatin oder R-GemOx(aliplatin) zur Verfügung.

Ein Versuch, Rituximab durch den alternative anti-CD 20 Antikörper Ofatumumab zu ersetzen, erbrachte keine positiven Resultate [540].

Patient*innen, die mindestens eine partielle Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten in der Regel eine konsolidierende Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Patient*innen, die keine Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten wegen mangelnder Erfolgsaussichten in der Regel keine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation. Die meisten prospektiven Studien die in diesem Bereich verschiedene Modalitäten der Induktionstherapie oder den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation selbst untersuchten, führten diese nur bei Vorliegen einer partiellen oder vollen Remission durch. Nicht gesichert, weil nicht extensiv untersucht, ist der Stellenwert einer **autologen Stammzelltransplantation** bei Patient*innen, die nur eine stabile Erkrankung bei aber guter Krankheitskontrolle erreicht haben. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass solche Patient*innen unter Umständen nach einer weiteren, differenteren Immunchemotherapie nach einer autologen SZT längerfristige Remissionen in mehr als 40% der Fälle erreichen konnten [558].

Da durch eine alleinige Immunchemotherapie in der Zweitlinientherapie keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden können, erhalten Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL nach erfolgter Induktionstherapie eine **Hochdosischemotherapie** (HDCT) mit nachfolgender **autologer Stammzelltransplantation**

(autoPBSCT). Eine Vielzahl von nicht-randomisierten Studien ergab sehr gute Resultate für das progressionsfreie Überleben, die eine Überlegenheit von HDCT und autoPBSCT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie vermuten ließen [559], [560], [561], [562]. Die PARMA-Studie verglich bei Patient*innen mit gutem Ansprechen (CR, PR) auf eine Vorphase mit 2 Zyklen DHAP die Wirksamkeit von 3 weiteren Zyklen DHAP mit einer HDCT (BEAC: BCNU, Etoposid, ARA-C, Cyclophosphamid) und zeigte einen signifikanten Vorteil für die Hochdosistherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Überleben. Dieser Vorteil konnte auch in einer langfristigen Nachbeobachtung der Patient*innen bestätigt werden. Die HDCT gilt seither als Standardvorgehen für alle Patient*innen mit chemotherapie-sensiblen Rezidiv eines aggressiven NHL.

Zu den am meisten verwendeten HDT-Protokollen zählen **BEAM** (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) und **CVB** (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). Im Fall von Versorgungsengpässen kann BCNU durch Thiotepa ersetzt werden [563]. Protokolle unter der Verwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI-Cyclophosphamid) sind wegen der in der Primärtherapie durchgeführten Radiatio häufig nicht anwendbar. Busulfan-haltige Protokolle zeigen in nicht-randomisierten Studien eine angemessene Aktivität gegen NHL [564], [565].

Ob in dieser Situation einen gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie Überlebensvorteile bieten könnte, kann aus den aktuell verfügbaren randomisierten Studien bei Patient*innen mit frühem Rezidiv oder Progress nicht sicher abgeleitet werden. Diese Frage sollte in Studien geklärt werden.

Referenzen:

539. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

540. van Imhoff G, McMillan A, Matasar M, Radford J, Ardeschna K, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab versus Rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. J Clin Oncol. 2017;35:544-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>

554. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen

Die Prognose von Patient*innen nach Rezidiv bzw. Progress eines DLBCL, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, war in der Vergangenheit wegen fehlender gut verträglicher und zugleich wirksamer Therapieoptionen begrenzt. Die Patient*innen mit primär refraktärer Erkrankung wiesen dabei ein besonders ungünstigen Krankheitsverlauf auf. Die mediane Überlebenszeit wurde in einer Analyse aus einer prospektiv randomisierten Erstlinien-Studie in dieser Situation mit weniger als 6 Monaten ermittelt [566]. Mit der Einführung neuer Therapiemodalitäten wie der Therapie mit Antikörpern, „antibody-drug conjugates“ (ADC), CAR T-Zellen oder zukünftig bispezifischen Antikörpern kann jetzt aber auch vielen älteren Patient*innen mindestens eine Therapieoption angeboten werden, die zumindest Aussicht auf eine langanhaltende Remission bieten kann.

8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder Polatumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab und Lenalidomid angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[567] , [568] , [569] , [570] ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [PolaBR] Gesamtansprechrte (ORR) ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Sicherheit ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtansprechrte (ORR) ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Kontrolle ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Es gibt mehrere zugelassene und verfügbare Optionen in der Therapie von nicht Hochdosis-fähigen Patient*innen in der Zweitlinie, die nicht gegeneinander in prospektiven Studien getestet wurden, so dass keine Aussagen zu den jeweiligen Nutzen-Risiko Profilen im Vergleich untereinander gemacht werden kann. [...] Als Standardtherapie von Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL, die sich nicht für eine HDCT und autoPBSCT Stammzelltransplantation eignen, hat sich die Kombination von **Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin** etabliert [550], [571]. Die Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) hat im klinischen Alltag bei sehr alten und komorbiden Patient*innen zur Remissionsinduktion vor allem wegen der guten ambulanten Durchführbarkeit einen Stellenwert erlangt [572], [573]. Die relativ guten Ansprechraten (Overall Response Rate 32% - 61%) werden allerdings nur vereinzelt von längerfristigen Remissionen begleitet, so dass die Kombination BR in der Regel in palliativer Intention verabreicht wird. Die Kombination ist nicht in prospektiv randomisierten Studien geprüft.

Mit **Polatumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.7 Monaten (95%-KI: 2.1 - 4.5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6.2 - 13.9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4.7 Monaten (3.7 - 8.3) auf 12.4 Monaten (9.0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20.0 bis 22.5 Monaten) für diese Patient*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E), ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

Der anti-CD19 Antikörper **Tafasitamab** hat als Monosubstanz bei rezidivierten DLBCL Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autoSZT eignen, eine Gesamtansprechrte von 26% bei guter Verträglichkeit gezeigt, was Anlass zur Weiterentwicklung geboten hat [577]. Diese erfolgte dann aufgrund präklinischer Daten in Kombination mit Lenalidomid in der L-MIND Studie [568], [578]. In dieser multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-2-Studie wurden Patient*innen über 18 Jahre mit histologisch gesichertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom rekrutiert, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit ein bis drei systemischen Therapien (mit mindestens einer anti-CD20-Therapie) ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung hatten, die keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie und konsolidierende autologe Stammzelltransplantation waren, einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status von 0-2 hatten und bei Studienbeginn eine messbare

Erkrankung aufwiesen. Die Patient*innen erhielten Tafasitamab intravenös (12 mg/kg) und orales Lenalidomid (25 mg/Tag) für bis zu 12 Zyklen (je 28 Tage), gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie (bei Patient*innen mit stabiler Erkrankung oder besser) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit einem objektiven Ansprechen gemäß den Ansprechkriterien der International Working Group für maligne Lymphome von 2007, also nicht PET-basiert [55]. Zwischen 01.2016 und 11.2017 wurden 156 Patient*innen gescreent, 81 wurden rekrutiert, von denen 80 mindestens eine Dosis von sowohl Tafasitamab als auch Lenalidomid erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,2 Monate und 48 (60%; 95%-KI: 48-71) von 80 auswertbaren Patient*innen hatten ein objektives Ansprechen: 34 (43%; 95%-KI: 32-54) eine komplette Remission und 14 (18%; 95%-KI: 10-28) eine partielle Remission. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse \geq Grad 3 waren Neutropenie (48%), Thrombozytopenie (17%) und febrile Neutropenie (12%), was allein durch die Komedikation mit Lenalidomide erklärbar ist. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 41 (51 %) von 81 Patient*innen auf. Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren Lungenentzündung (6%), febrile Neutropenie (6%), und Lungenembolie (4%). Aufgrund der L-MIND Ergebnisse wurde die Zulassung bei der EMA beantragt, es erfolgte im Juni 2021 eine positive Begutachtung und Empfehlung durch das „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“, so dass die Zulassung in 2021 erfolgt ist.

Von großem Interesse sind Überlebensdaten. Auch wenn sich die üblichen Risikofaktoren für Überlebensparameter auch innerhalb der L-MIND Studie wiederfinden, so scheint sich nach etwa 30 Monaten ein Plateau für das PFS und OS in dieser Studie zu bilden [579], [567].

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit \geq 2 vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [580].

Referenzen:

550. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028/>
568. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati A, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
569. Sehn L, Herrera A, Flowers C, Kamdar M, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>
571. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>
572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
573. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim S, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:2103-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650408/>
580. Maddocks K, Duell J, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Liberati A, de Vos S, et al. Long-term subgroup analyses from L-Mind, a phase II study of Tafasitamab (MOR208) combined with Lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020;136:19-21

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen mit Befall in prinzipiell bestrahlbarer Lokalisation, die sich nicht für eine systemische Therapie eignen, soll die Möglichkeit einer lokalen Strahlentherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.3.3. Konsolidierende Strahlentherapie

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[257] ⊕⊖⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Retrospektive Analysen von Studien aus der prä-Rituximab und prä-PET Ära haben Hinweise erbracht, dass PatientInnen von einer konsolidierenden Strahlentherapie profitieren können [541], [582]. Prospektiv randomisierte Daten existieren zu dieser Frage mit den aktuellen Therapien nicht. Die Empfehlung basiert daher auf den aus der Erstlinientherapie des DLBCL gewonnenen Erkenntnissen (siehe Kapitel 6).

8.4. Therapie des ≥ 2. Rezidivs

Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Die Darstellung der Therapieoptionen erfolgt somit nur zur besseren Übersicht nach diesen klinisch relevanten Kategorien. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden. Für alle Situationen gilt, dass weitere Evidenz zur besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen Optionen generiert werden sollte und die Behandlung der Patient*innen im Rahmen klinischer Studien hierfür geeignet ist. Alternativ kann auch durch die Dokumentation der Regelversorgung in Registern Evidenz gewonnen werden.

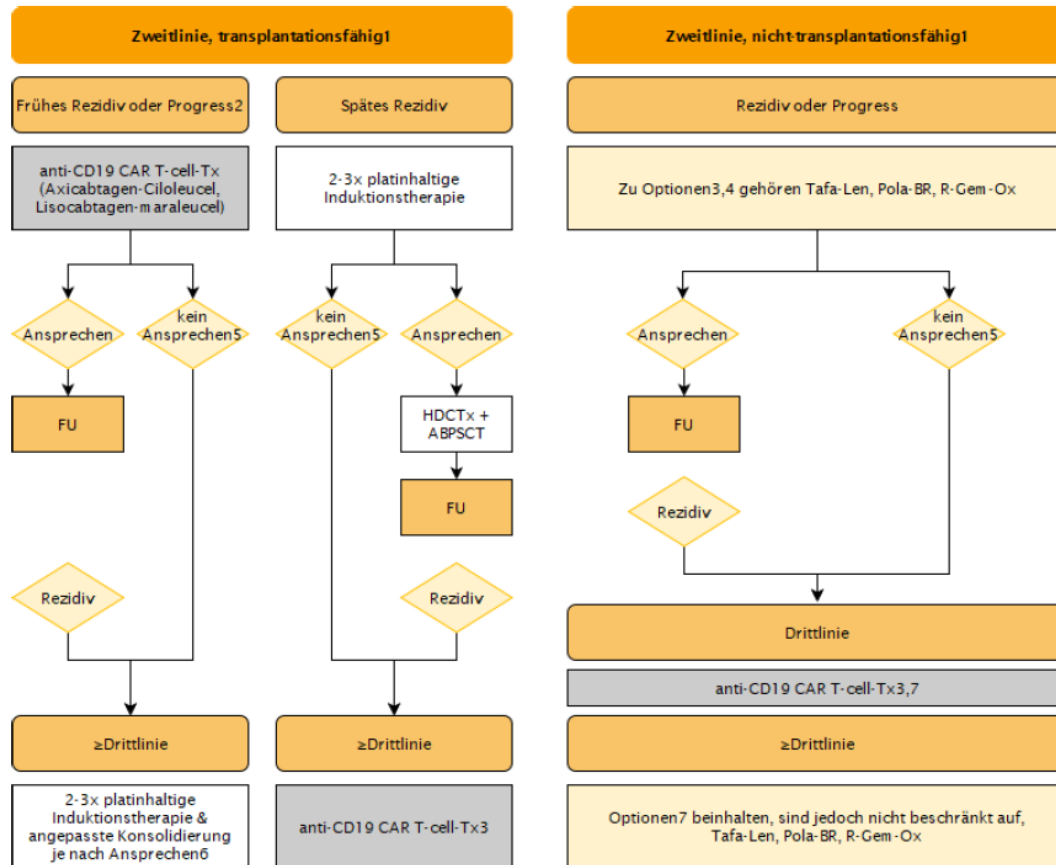


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

¹ Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.
² Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.
³ Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.
⁴ Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.
⁵ Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.
⁶ Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.
⁷ In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.
 ABPSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

8.4.1. Therapie des ≥ 2. Rezidivs in primär kurativer Intention

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Eine Priorisierung der zugelassenen Produkte ist nicht möglich, da kein direkter Vergleich vorliegt und der indirekte Vergleich aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien und unterschiedlicher Klassifikationssysteme für die Erfassung und Therapie von CAR-spezifischen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Die Indikation muss individuell gestellt werden. [...] Insgesamt gibt es für dieses Therapieprinzip im Vergleich zu anderen Optionen in dieser klinischen Situation die meisten Daten aus prospektiv kontrollierten Studien, weshalb die Empfehlung zur Evaluation dieser Therapie relativ gut begründet ist. Krankheits-assoziierte Risikofaktoren für das Versagen der CAR T-Zelltherapie sind auch für alle anderen Therapieoptionen relevante Risikofaktoren, so dass die bekannten Risikofaktoren in der Abwägung verschiedener Therapieoptionen keinen Anhalt bieten. Klinisch relevante Unterschiede bestehen hinsichtlich der Verträglichkeit der verschiedenen Optionen. Bei kurativem Therapieziel ist hier insbesondere die allogene Stammzelltransplantation zu diskutieren. Unabhängig von diesen Überlegungen ist durch die positiven ZUMA-7 und TRANSFORM Studien bereits in der Zweitlinientherapie die CAR T-Zelltherapie bei Hochdosis-fähigen Patient*innen indiziert. Sollte eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinientherapie durchgeführt worden sein, so gibt es keine belastbaren Daten für den Stellenwert der Wiederholung dieses Therapieprinzips.

8.13	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Daten zur allogenen Stammzelltransplantation (allosZT) in der dritten oder höheren Therapielinie im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu einer Standardtherapie aus prospektiv randomisierten Studien existieren nicht. Dieser Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass es bis zur Zulassung der CAR T-Zelltherapie in dieser Situation keine Standardtherapie gab. Es gibt Daten aus einer einzigen prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie [592]. Daten dieser Studie sind ein wichtiger Teil der Grundlage des GBA-Beschlusses „Allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) Stand: 19. Dezember 2019“.

Referenzen:

592. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:757-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827808/>

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) hat bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung ein kuratives Potential. Das Versagen einer Zweitlinien Salvage-Therapie kann durch eine weitere Salvage-Therapie in manchen Fällen überkommen werden. Ist dies der Fall, kann die konsolidierende Hochdosischemotherapie langfristige Remissionen ermöglichen.

8.4.2. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär palliativer Intention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“)

In diesen Therapiesituationen gibt es viele Optionen, die konventionelle Immunchemotherapie, „antibody-drug conjugates“ (ADC), Antikörper und zielgerichtete Substanzen („small molecules“) umfassen. Da es keine vergleichenden Studien mit einer gemeinsamen Standardtherapie gibt, sind Aussagen zur relativen Wirksamkeit der verschiedenen Optionen mit großer Unsicherheit behaftet. Im klinischen Alltag müssen deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abgewogen werden. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL in palliativer Intention ist die Remissionsinduktion zur Kontrolle oder Minderung Krankheitsbedingter Beschwerden. In der palliativen Situation erscheint es oft angemessen, eine Therapie mit einer möglichst geringen Belastung der Patient*innen zu wählen. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention ist die Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung der geplanten Therapie („Bridging“). Sowohl die CAR T-Zelltherapie als auch die allogene SZT benötigen in der klinischen Praxis oft mehrere Wochen bis zur Anwendbarkeit. Diese Zeit muss möglichst ohne weiteren Progress der Grunderkrankung gestaltet werden, um das Potential der kurativ intendierten Therapie voll auszuschöpfen. In dieser Indikation ist das Potential zur Remissionsinduktion relativ zur Verträglichkeit tendenziell höher zu bewerten.

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	<p>Für Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Grundsätzlich sind keine prospektiv vergleichenden Studien zu den verschiedenen Therapieoptionen verfügbar, so dass für jede*n Patient*in das Nutzen-Risiko Verhältnis aller Optionen individuell abzuwägen ist.

Die Datenlage zu **Polatuzumab** Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, sowie für **Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid** ist in der Zweitlinientherapie beschrieben und diskutiert (siehe Kapitel 8.3.2).

Die Indikation zu einer erneuten Immunchemotherapie ist vor allem von der Art der Vortherapien und der Dauer der letzten Remission abhängig. Es gibt keine Hinweise, dass eine Polychemotherapie in einer palliativen Therapiesituation einen Vorteil hinsichtlich Überlebensendpunkten oder Lebensqualitätsaspekten gegenüber einer Monotherapie, jeweils in Kombination mit einem CD20 Antikörper, hat. Polychemotherapien sind jedoch regelhaft toxischer als Monotherapien, so dass die

Indikation für eine Polychemotherapie mit Blick auf das palliative Therapieziel in der Regel kritisch zu stellen ist.

Es gibt zahlreiche verfügbare geno- und zytotoxische Medikamente, die hier nicht alle diskutiert werden können. Unterschiede liegen in der Applikationsform (intravenös zum Beispiel Pixantrone, Gemcitabin, Bendamustin oder oral zum Beispiel Etoposid oder Trofosamid), und vor allem dem Nebenwirkungsspektrum. Die Indikation für einen bestimmten Wirkstoff wird durch viele Faktoren beeinflusst. Sie richtet sich in der Regel nach den bereits stattgehabten Therapien, um erfolglose Wiederholungen zu vermeiden, nach bestehenden Komorbiditäten, deren Verschlechterung durch bekannte Nebenwirkungen zu erwarten wäre, und nach Alter, Allgemeinzustand und zu erwartender Überlebenszeit, um die Therapieintensität an diese Gegebenheiten anzupassen. In der größten Studie wurde die Kombination von **Pixantrone** und **Rituximab** gegen **Gemcitabin** und **Rituximab** prospektiv randomisiert geprüft [602]. Diese Arbeit bietet einen Anhalt, welche Ergebnisse mit diesem palliativen Ansatz zu erwarten sind. Insgesamt wurden 312 Patient*innen randomisiert (mittleres Alter 73 Jahre). Das mediane PFS betrug 7,3 Monate mit Pixantron + Rituximab (PIX + R) und 6,3 Monate mit Gemcitabin + Rituximab. Das mediane OS betrug 13,3 Monate mit PIX + R und 19,6 Monate mit GEM + R. Die ORR betrug 61,9% bzw. 43,9% und die CR-Rate 35,5% bzw. 21,7%. **Bendamustin in der Kombination mit Rituximab** erscheint im indirekten Vergleich etwas weniger effektiv [572]. In einer Phase II Studie betrug die ORR 45,8% (CR Rate 15,3%, PR Rate 30,5%). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten. Zu den hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gehörten Neutropenie (36 %), Leukopenie (29 %), Thrombozytopenie (22 %) und Anämie (12 %). Die Toxizität ist abhängig von der Dosierung, die hier bei 120 mg/m²/d an 2 Tagen lag. Die Möglichkeit einer geringeren Dosierung von 90 mg/m²/d ist in palliativer Intention zu bedenken.

[...] Ein wichtiges molekular identifiziertes Ziel ist die onkogene Aktivierung des B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweges. Der ABC-COO Subtyp des DLBCL erwirbt selektiv Mutationen, die eine chronisch aktive BCR-Signalübertragung zur Folge haben. **Ibrutinib**, ein Inhibitor der BCR-Signalübertragung, hat in einer klinischen Phase 1/2 Studie, an der 80 Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL teilnahmen, bei 37% (14/38) der Patient*innen mit ABC-DLBCL zu einem vollständigen oder teilweisen Ansprechen geführt, aber nur bei 5% (1/20) der Patienten mit GCB-DLBCL (P = 0,0106)[589]. ABC-type DLBCL mit Mutationen in CD79A/B sprachen häufig auf Ibrutinib an (5/9; 55,5%), insbesondere solche mit gleichzeitigen MYD88 Mutation (4/5; 80 %), was sich durch die Kooperation zwischen den BCR- und toll-like Rezeptor-Signalwegen vereinbar ist. Absolut die meisten Remissionen traten jedoch bei ABC-DLBCL auf, die keine BCR-Mutationen aufwiesen (9/29; 31 %), was darauf hindeutet, dass die onkogene BCR-Signalübertragung bei ABC keine BCR-Mutationen erfordert und durch nicht genetische Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Verträglichkeit von Ibrutinib in dieser Studie unterschied sich nicht von dem bekannten Verträglichkeitsprofil aus dem zugelassenen Bereich, so dass für selektionierte ABC oder non-GCB DLBCL Patienten Ibrutinib eine gute Option zur Remissionsinduktion sein kann. Die Remissionen sind in der Regel nicht dauerhaft und sind von weiteren Maßnahmen zu konsolidieren. Ibrutinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Ebenfalls tendenziell beim non-GCB DLBCL etwas wirksamer als beim GCB-type scheint **Lenalidomid** zu sein. In einer randomisierten Studie erhielten 102 DLBCL-Patient*innen (nach IHC: non-GCB, n = 54; GCB, n = 48) erhielten 1 Dosis Lenalidomid oder eine Therapie nach Maßgabe des Behandlers („investigator’s choice“, IC) [603]. Insgesamt hatten Lenalidomid-behandelte Patient*innen eine ORR von 27,5 % gegenüber 11,8 % bei IC (die ORRs waren unabhängig vom IHC-definierten DLBCL-Subtyp ähnlich). Das mediane PFS war bei Patient*innen, die Lenalidomid (13,6 Wochen) im Vergleich zu IC (7,9 Wochen; P = 0,041) länger. Im Gegensatz zur BTK Inhibition mit Ibrutinib ist Lenalidomid bei GCB-type DLBCL nicht wirkungslos. Für die Kombination von Lenalidomid und Ibrutinib wurden bei non-GCB DLBCL Patient*innen ebenfalls Ansprechraten im oben genannten Bereich berichtet [604]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist. Durch die Zulassung von Lenalidomid in Kombination mit Tafasitamab in frühere Linien, wird es selten zu der Fragestellung kommen, Lenalidomid als single agent in dieser späten Linien kommen.

Unabhängig vom der COO ist die Blockade des nukleären Exports ein neues Wirkprinzip, bei dem das Exportin1-Protein (XP01) inhibiert wird. Der oral verfügbare Inhibitor **Selinexor** bindet an XP01 und stoppt blockiert somit den Export von Tumorsuppressoren aus dem Zellkern [605]. Selinexor ist durch die FDA seit 2021 für das rezidivierte oder refraktäre DLBCL zugelassen. Die FDA Zulassung basiert auf der SADAL Studie, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Studie bei Patient*innen mit DLBCL, die zuvor 2 bis 5 Therapien erhalten hatten. An der Studie nahmen 134 Patient*innen teil, die wöchentlich 60 mg Selinexor erhielten [588]. Die wichtigsten Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Die ORR für die Behandlung betrug 29%, wobei 13% der Patienten eine CR erreichten. Von den 39 Patient*innen, die zumindest eine PR erreichten, hielten 38% die Dauer des Ansprechens mindestens 6 Monate lang aufrecht, und 15% hatten eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind bei DLBCL Patienten Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall,

Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verstopfung, Erbrechen und Pyrexie. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei fast der Hälfte aller Patient*innen auf (46%), am häufigsten waren dies Infektionen. Selinexor ist aktuell nicht (Stand 01/2022) durch die EMA zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Die Überlegung, bei ausgewählten Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL eine **Strahlentherapie (RT)** als Teil des Salvage-Programms in Betracht zu ziehen, stützt sich auf Daten zu den Rückfallmustern und auf retrospektive Serien, die eine verbesserte lokale Kontrolle und bessere klinische Ergebnisse bei Patient*innen zeigen, die eine RT im Rahmen einer autoSZT erhalten haben. Bei Patient*innen, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, kann die RT eine wirksame Linderung von Lymphom-bedingten Beschwerden bewirken, wenn die rezidierte/refraktäre Erkrankung lokalisiert ist. Es wurden in einer größeren retrospektiven Arbeit 370 Anwendungen palliativer RT bei 217 Patient*innen ermittelt. Die Analyse dieser RT zeigte ein klinisches und/oder radiologisches Ansprechen bei 230 (83%) der 276 Behandlungen. Die lokale Kontrolle nach palliativer RT betrug nach 6 Monaten 66,7 %. Das Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie und eine geringere Läsionsgröße waren mit besseren lokalen Progressionsraten verbunden (HR, 0,2; P < .001 bzw. HR, 0,5; P = .020). Die Faktoren der RT-Dosisfraktionierung waren in keiner Analyse signifikant. Die Strahlentherapie kann somit als eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation gelten.

Referenzen:

572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
602. Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, Belada D, Georgiev P, Quick D, et al. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol.* 2020;188:240-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879945/>
603. Czuczman M, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton K, Wagner-Johnston N, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of Lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4127-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381416/>
604. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan D, Dang N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood.* 2019;134:1024-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331917/>
605. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat J, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e511-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589977/>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [4].

B-Cell Lymphomas; Vers. 02.2023.

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 Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL ab dem 2. Rezidiv und Empfehlungen für rezidiertes oder refraktäres HGBL, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
(⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)

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

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 DLBCL published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus

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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen:

High-Grade B-Cell Lymphomas (HGBL):

	HGBL with MYC and BCL2 or BCL6 translocations (Double-/Triple-Hit Lymphomas)	HGBL, NOS ^e
Definition ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Large B-cell lymphomas with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 as detected by FISH or standard cytogenetics are known as "double-hit" lymphomas. If all three are rearranged, they are referred to as "triple-hit" lymphomas. ▶ The vast majority are germinal center B-cell-like lymphomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cases that appear blastoid or cases intermediate between DLBCL and BL, but which lack an MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement. • This category excludes patients with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 or clear DLBCL.
Clinical presentation	<ul style="list-style-type: none"> • Often present with poor prognostic parameters, such as elevated LDH, bone marrow and CNS involvement, and a high IPI score. • These patients are at higher risk for CNS involvement (See BCEL-A 2 of 2) 	
Treatment ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial is recommended. • Consolidative ISRT is preferred for localized disease.^d While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP may be associated with a sub-optimal outcome. Could be considered for low-risk IPI patients. ▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients ▶ DA-EPOCH-R • Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered: <ul style="list-style-type: none"> ◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) ◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine) • Relapsed/refractory disease, see BCEL-8. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial is recommended. • Consider consolidative ISRT for early-stage disease.^d • While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP ▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients ▶ DA-EPOCH-R • Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered <ul style="list-style-type: none"> ◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) ◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine) • Relapse/Refractory Disease, BCEL-8.

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

[See footnotes and references \(HGBL-A\)](#)

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

HGBL-1

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

References:

Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
 Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.
 Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
 Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
 Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467.

Footnotes:

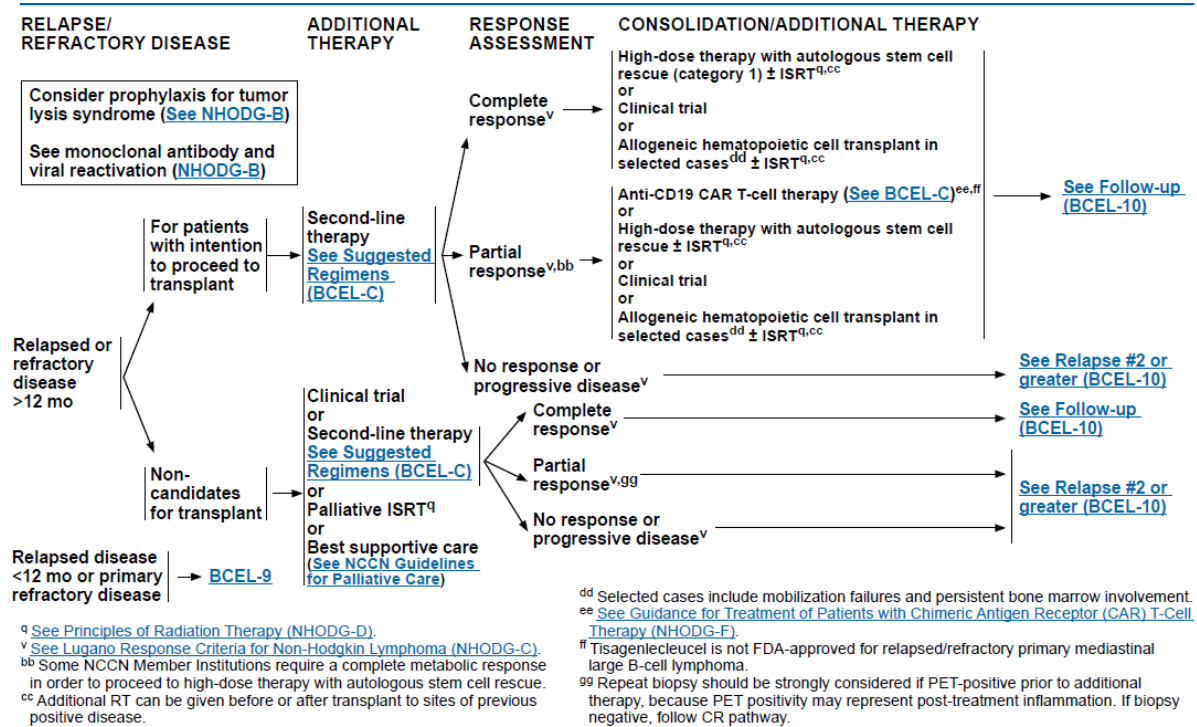
^a In the 2017 revised WHO classification of lymphomas, DLBCL, double hit has been designated in a unique category called HGBL with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*.
^b Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tixetan.
^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.
^d See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).
^e See [Special Considerations for Adolescent and Young Adult Patients \(AYA\) with B-Cell Lymphomas \(NHODG-B 5 of 5\)](#).

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

HGBL-A

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

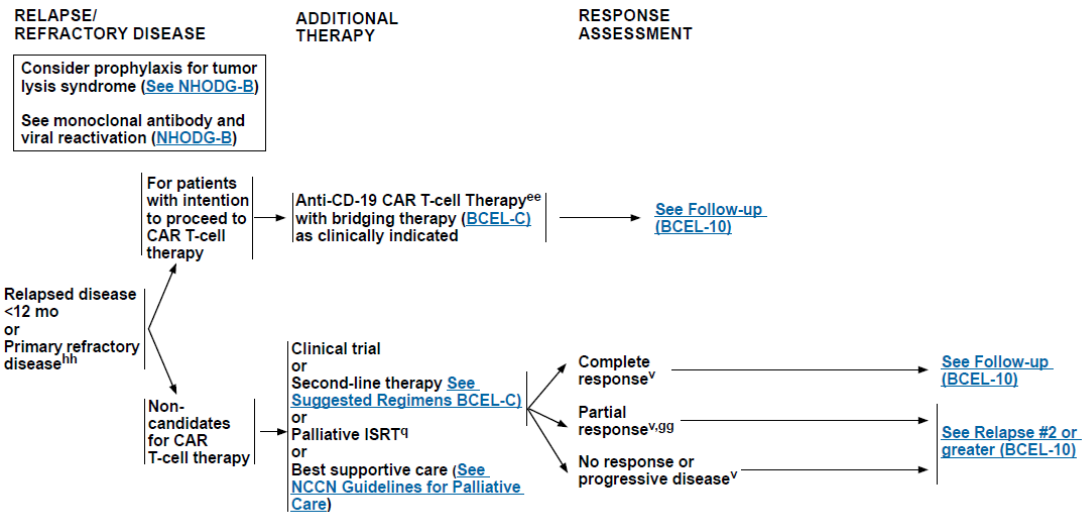
Empfehlungen Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)



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

BCEL-8

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



^q See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^v See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

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

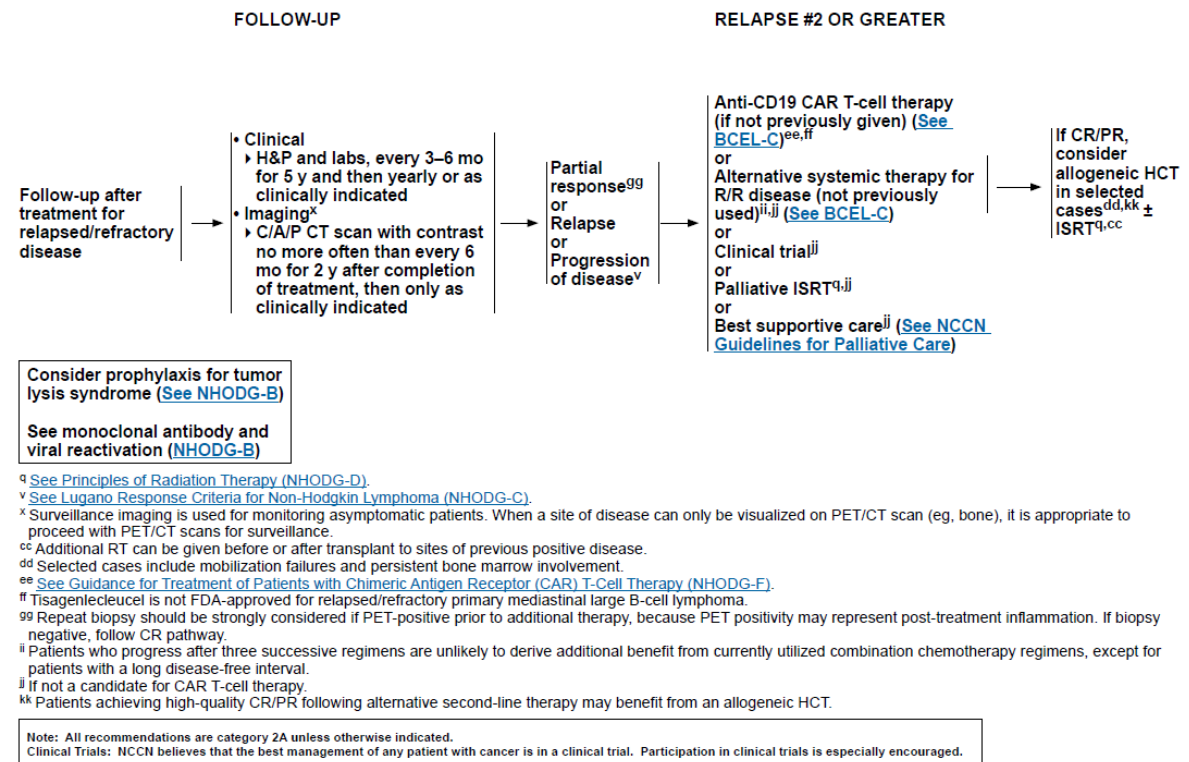
^{gg} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

^{hh} Management of localized refractory disease is uncertain. RT ± chemoimmunotherapy followed by high-dose therapy with stem cell rescue may be an option for some patients.

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

BCEL-9

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



^q See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^v See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

^x Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^{cc} Additional RT can be given before or after transplant to sites of previous positive disease.

^{dd} Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

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

^{ff} Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.

^{gg} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

ⁱⁱ Patients who progress after three successive regimens are unlikely to derive additional benefit from currently utilized combination chemotherapy regimens, except for patients with a long disease-free interval.

^{jj} If not a candidate for CAR T-cell therapy.

^{kk} Patients achieving high-quality CR/PR following alternative second-line therapy may benefit from an allogeneic HCT.

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

BCEL-10

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^b

SECOND-LINE THERAPY ^{d,i,j} (intention to proceed to transplant)	SECOND-LINE THERAPY ^{d,i,j} (non-candidates for transplant)
<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab 	<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOx ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab^{k,l} • Tafasitamab-cxix^m + lenalidomide <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • DA-EPOCH ± rituximab • GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3) • Rituximab <p>Useful in certain circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin for CD30+ diseaseⁿ • Bendamustine^k ± rituximab (category 2B) • Ibrutinib^{n,o} (non-GCB DLBCL) • Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL) <p>Anti-CD19 CAR T-cell Therapy^f</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lisocabtagene maraleucl (category 2B)
<p style="background-color: #e0e0e0;">SECOND-LINE THERAPY (relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucl (category 1) ▶ Lisocabtagene maraleucl 	
<p style="background-color: #e0e0e0;">ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS (Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis) 	<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p> <p>See First-line Therapy on BCEL-C 1 of 6.</p> <p>See Third-Line and Subsequent Therapy on BCEL-C 3 of 6.</p> <p>See Footnotes on BCEL-C 4 of 6.</p>

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

CONSOLIDATION AFTER ALTERNATE SECOND-LINE THERAPY
<ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^p for CR/PR following alternative second-line therapy
THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^q
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucl ▶ Lisocabtagene maraleucl ▶ Tisagenlecleucl^s • Loncastuximab tesirine-lpyl^{m,t} • Selinexor (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)^u

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).
See Second-line Therapy on [BCEL-C 2 of 6](#).
See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

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

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
FOOTNOTES**

- ^a See references for regimens on [BCEL-C 5 of 6](#) and [BCEL-C 6 of 6](#).
- ^b 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.
- ^c In RCHOP-21, may consider increasing dose of rituximab to 500 mg/m² in men >60 y.
- ^d Inclusion of any anthracycline or anthracenedione in patients with impaired cardiac functioning should have more frequent cardiac monitoring.
- ^e There are limited published data regarding the use of these regimens; however, they are used at NCCN Member Institutions for the first-line treatment of DLBCL for patients with poor left ventricular function, very frail patients, and patients >80 years of age with comorbidities.
- ^f There are limited data for treatment of early-stage disease with these regimens; however, short-course chemotherapy + RT for stage I–II disease is practiced at NCCN Member Institutions.
- ^g If upward dose adjustment is necessary, doxorubicin should be maintained at base dose and not increased.
- ^h Concurrent high-dose methotrexate with dose-adjusted EPOCH can result in unacceptable toxicities.
- ⁱ If additional anthracycline is administered after a full course of therapy, careful cardiac monitoring is essential. Dexrazoxane may be added as a cardioprotectant.
- ^j Rituximab should be included in second-line therapy if there is relapse after a reasonable remission (>6 mo); however, rituximab should often be omitted in patients with primary refractory disease.
- ^k In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.
- ^l Bendamustine, rituximab, and polatuzumab vedotin-piqi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL or HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.
- ^m It is unclear if tafasitamab or loncastuximab tesirine or if any other CD-19 directed therapy would have a negative impact on the efficacy of subsequent anti-CD19 CAR T-cell therapy.
- ⁿ Brentuximab vedotin and ibrutinib are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.
- ^o See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).
- ^p Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.
- ^q Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([BCEL-C 2 of 6](#)) that were not previously used.
- ^r See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).
- ^s Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.
- ^t Loncastuximab tesirine is FDA approved for relapsed or refractory DLBCL, high-grade B-cell lymphoma (HGBL) with translocation of MYC and BCL2 and/or BCL6 (double/triple-hit lymphoma), and HGBL, NOS, as well as DLBCL arising from FL and MZL.
- ^u Selinexor is FDA approved only for DLBCL and transformed DLBCL arising from FL.

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
REFERENCES**

Second-line and Subsequent Therapy (continued)

CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) ± rituximab
Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.

DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ± rituximab
Mey UJ, Orloff KS, Filegar D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.

Rigacci L, Fabriti A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.

EPOCH + rituximab
Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.

ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab
Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in relapsed and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Aman M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008;93:1829-1836.

GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin or carboplatin) ± rituximab
Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas. *NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.

GemOX (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with relapsing/diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;90:127-132.

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.

Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsing/diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.

Gemcitabine, vinorelbine, rituximab
Papageorgiou ES, Tsigiotis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.

Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.

Ibrutinib
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.

ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab
Kewairamani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

Lenalidomide ± rituximab
Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.

Czuczman MS, Timeney M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.

Tafasitamab + lenalidomide
Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-988.

Third-line and Subsequent Therapy
Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.

CAR T-Cell Therapy
Axicabtagene ciloleucel
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.

Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640-654.

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

Kamdar M, Solomon SR, Aronson J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:2294-2308.

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.

Cwynarski K et al., 2019 [1].

British Society for Haematology (BSH)

The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper.

Zielsetzung

The BSH produces Good Practice Papers to recommend good practice in areas where there is a limited evidence base but for which a degree of consensus or uniformity is likely to be beneficial to patient care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur externen Begutachtung vorgelegt²,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl fehlen, kritische Bewertung der Literatur im Rahmen der Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit GRADE, aber keine Details beschrieben,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht erwähnt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Gültigkeit nicht erwähnt, Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed database was searched for English language articles up to August 2018 [...]. The references from relevant publications were searched and published guidelines by the European Society for Medical Oncology were noted.

LoE/GoR

GRADE nomenclature

Strength of recommendation

Strong (grade 1)	Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.
------------------	---

Weak (grade 2)	Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.
----------------	---

Quality of evidence

² The manuscript was reviewed by representatives from the Lymphoma Association; this organisation does not necessarily approve or endorse the contents.

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context, it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.

(A) High Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.

(B) Moderate Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision wide confidence intervals or methodological flaws e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).

(C) Low Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, care series or just opinion.

Empfehlungen:

Relapse or Refractory Disease

Consider radiotherapy if omitted from initial therapy with localized relapse (1B).

Patients should be offered a clinical trial wherever possible (1A).

The choice of salvage regimen should be the same as those used in the treatment of relapsed diffuse large B-cell lymphoma with consolidation HDT/autologous stem cell transplantation (ASCT) for response disease. Radiotherapy pre- or post-ASCT should be considered if previously omitted (2B).

Hintergrund

[...] Patients in whom consolidation RT was omitted should be considered for RT if presenting with residual localized mediastinal disease that is fluoro-deoxyglucose (FDG)-avid on PET-CT and, if feasible, a biopsy should be performed to prove recurrent or residual disease.

There is a lack of data regarding the optimal 'salvage' chemotherapy regimen for relapsed PMBCL, in whom CMR has been achieved previously. Therefore, it appears reasonable that the approach to 'salvage' chemotherapy regimens should be similar to that used in the treatment of relapsed DLBCL (Chaganti et al, 2016). Given the young age of presentation combined with infrequent bone marrow involvement at relapse (Bishop et al, 1999), it is suggested that high dose therapy (HDT)/ASCT should be considered with curative intent, albeit there is a paucity of published outcome data in the rituximab era.

The importance of chemosensitive disease prior to HDT/ASCT was identified in the pre-rituximab era (Kuruville et al, 2008), and this has been reinforced by recent data published by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Avivi et al, 2017). In their retrospective study, 86 patients had received HDT/ASCT and the majority had prior rituximab-containing therapy. At a median follow-up of 5 years, those patients transplanted in CR/partial remission (PR) >1 had a PFS of 64% and OS of 85% compared with 39% and 41%, respectively, for chemorefractory disease at the time of transplant. If RT has not been given previously, it can play an important part in local disease control and can be safely given pre- and post-ASCT with judicious planning of RT and careful attention to RT volume and lung doses (Lane et al, 2012).

The evidence for the role of allogeneic stem cell transplantation in PMBCL is very limited and needs to be examined in prospective clinical trials. There are many new emerging therapeutic agents, such as brentuximab vedotin (Jacobsen et al, 2015), agents directed at the PDCD1 (PD-1)/CD274 (PD-L1) axis (Zinzani et al, 2017a) and CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy (Neelapu et al, 2017), which

may have a role in salvage therapy in the future, but currently the evidence for their use in PMBCL is sparse (Jacobsen et al, 2015) and, in the case of brentuximab vedotin, conflicting data of its proposed efficacy in PBMCL have been reported (Zinzani et al, 2017b). Participation in a clinical trial should be considered.

Referenzen

- Avivi I, Boumendil A, Finel H, Nagler A, Bothelo de Sousa A, Ribera Santasusana JM, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation 2017;53:1001-1009.
- Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J, Jaffe ES, Elwood PC. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2479-2485.
- Chaganti S, Illidge T, Barrington S, Mckay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.
- Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. Blood 2015;125(9):1394-1402.
- Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. Leukemia & Lymphoma 2012;53(6):1130-1136.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377(26):2531-2544.
- Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2017a;130(3):267-270.
- Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, Di Rocco A, Salvi F, Cabras MG, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. Blood 2017b;129(16):2328-2330.

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [5].

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, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben³, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

³ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

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 databased 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

[...] 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 4: 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. [...] 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. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an 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.

Recommendations

1.3 Management of follicular lymphoma

Treating advanced-stage relapsed or refractory follicular lymphoma

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).

1.3.7 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.

1.3.8 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.

1.3.9 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).

Consolidation with stem cell transplantation

1.3.10 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.

1.3.11 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).

Treating transformed follicular lymphoma

1.3.12 Consider consolidation with autologous stem cell transplantation for people with transformation of previously diagnosed follicular lymphoma that has responded to treatment and who are fit enough for transplantation.

1.3.13 Consider consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation for people with transformation of follicular lymphoma who need more than 1 line of treatment for a response and who are fit enough for transplantation.

1.3.14 Do not offer consolidation with high-dose therapy and autologous or allogeneic stem cell transplantation to people presenting with concurrent diagnoses of follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma that have responded to first-line treatment

1.6 Management of diffuse large B-cell lymphoma

Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

1.6.6 Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.
- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

1.6.7 Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

1.6.8 Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the Guideline Committee (GC) were able to make about allogeneic transplantation.

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-

related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen:

- Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):671-678.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.
- Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.
- Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.
- Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.
- Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.
- Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.
- van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.
- Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.
- Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011;38(18):1107-1110.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2022)
am 12.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBl):ti,ab,kw
15	{OR #12-14}
16	{OR #6, #9-#11, #15}
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) 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]))))))))
14	((#13) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
14	((#13) AND ("2018/01/01"[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]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

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

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cwynarski K, Marzolini MAV, Barrington SF, Follows G, Illidge T, Stern S, et al.** The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2019;185(3):402-409.
2. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OL_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 02.2023 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.01.2023]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
6. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
7. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-

Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-
verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.

8. **Shargian L, Raanani P, Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Gurion R.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2022;198(5):838-846.
9. **Thureson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J.** A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Adv Ther* 2020;37(12):4877-4893.
10. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of Anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory Large B-Cell Lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-050-z

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Datum der Erstellung	10. Mai 2023

Indikation
Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL), des folliculären Lymphoms Grad 3B (FL3B) und des T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphoms (THRBCL) bei erwachsenen Patienten, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (autoHSZT) geeignet sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBCL), das folliculär großzellige Lymphom (FLBL, früher folliculäres Lymphom Grad 3B (FL3B) und das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom (THRBCL) gehören zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%.</p> <p>Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit DLBCL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren bzw. gegenüber dieser refraktär sind und für eine Hochdosistherapie geeignet sind, ist die CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapie ist inzwischen auch der Standard bei Pat., die für eine Hochdosistherapie nicht, aber für eine konventionelle Immunchemotherapie geeignet sind.</p> <p>Bei Nicht-Verfügbarkeit einer CAR-T-Zelltherapie wird eine konventionelle Immunchemotherapie, die Kombination von Bendamustin / Rituximab mit dem Antikörperkonjugat Polatuzumab Vedotin oder die Kombination des Anti-CD19-Antikörpers Tafasitamab mit Lenalidomid empfohlen.</p>

Die Therapie von PMBCL, FLBL und THRBCL orientiert sich am DLBCL. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist die Evidenzbasis schmal. Eingesetzt werden die CAR-T-Zelltherapie, die hochdosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder eine konventionelle Immunchemotherapie. Die Entscheidung erfolgt Patienten-individuell, vor allem in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität und Verfügbarkeit der Therapieoptionen.

Stand des Wissens

Die Empfehlungen zum DLBCL haben sich seit unserer letzten Stellungnahme zu dieser Indikation nicht geändert.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

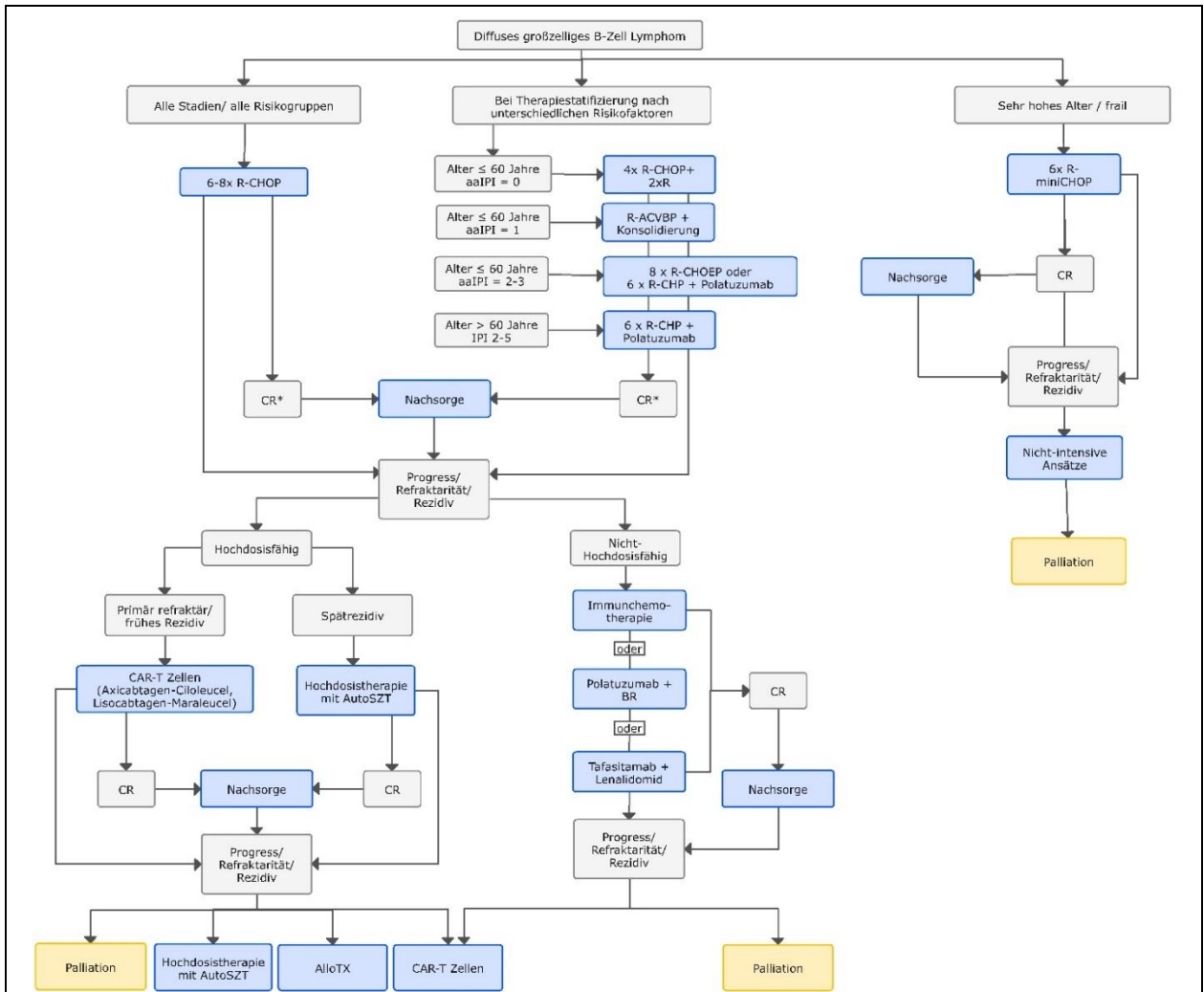
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Pat. mit DLBCL liegt bei etwa 60 - 70%.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]



* Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden.

Standard der Zweitlinientherapie im Rezidiv oder bei Refraktarität ist die Therapie mit CAR-T-Zelltherapie. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [2]:

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	<p>Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten.</p> <p>CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).</p>	
Level of Evidence	<p>[551], [552]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit</p>	
Starker Konsens		

Für jüngere hochdosisfähige Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) wurde der aktuelle Standard einer Hochdosistherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in drei randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer Anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie randomisiert verglichen [3-5]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel [3]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens [4]. Die BELINDA Studie hingegen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer CAR T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel und dem Standardarm [5]. Trotz der negativen Ergebnisse der BELINDA Studie kann eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel - nach Zulassung und Kostenübernahme - als neuer Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden.

Bei Pat., die aufgrund ihrer Komorbidität für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kamen, galt das Behandlungsziel häufig als palliativ. Das hat sich durch die Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen geändert und wird aktuell in den Leitlinien angepasst. Es gibt zwischenzeitlich ausreichend Evidenz, dass die Daten aus der ZUMA-7- und der TRANSFORM-Studien auf ältere und komorbide Pat. übertragbar sind. Auch für diese Pat. bildet die Therapie mit CAR-T-Zellen den neuen Standard [6-9].

Bei Nicht-Verfügbarkeit erscheint ein kuratives Therapiekonzept auch möglich, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Häufig wird das R-GemOx-Regime eingesetzt [10]. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR) bei Pat. im ersten Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [11]. Eine weitere Option ist die Therapie mit dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem 1. Rezidiv [12, 13].

Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)

Das primäre mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBL) macht etwa 2-4 % aller Lymphome aus und wird aufgrund unterschiedlicher klinischer und pathologischer Eigenschaften von der WHO als unabhängige Entität klassifiziert [14]. Es weist hinsichtlich der molekularen Pathogenese Übereinstimmungen mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom auf. PMBLs treten vor allem bei jungen Frauen (medianes Alter etwa 35 Jahre) auf. Pat. mit PMBL präsentieren sich häufig mit Symptomen einer oberen Einflusstauung oder Atemwegskompression, ausgehend von dem lokal invasiven Wachstum der mediastinalen Raumforderung.

Pat. mit PMBL werden häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Pat. mit DLBCL [2]. Diese Protokolle erzielen sehr hohe Heilungsraten [15, 16]. Anders als beim DLBCL ist derzeit jedoch das optimale Chemotherapie-Regime zur Erstlinienbehandlung von Pat. mit PMBL nicht endgültig geklärt und entsprechend existieren gegenwärtig zwei angewandte Optionen: R-CHOP und DA-EPOCH-R. Pat., die im Anschluss an eine Immunchemotherapie mit einem auf R-CHOP-basierten Protokoll keine metabolische CR erreichen, sollten bestrahlt werden (analog DLBCL, NOS).

Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidierten Pat., was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Aufgrund der hohen Effektivität der CAR-T-Zelltherapie bei den verwandten Lymphom-Entitäten werden auch CAR-T-Zellen als Zweitlinientherapie empfohlen und eingesetzt. Publikationen von Real-World-Daten wurden auf Konferenzen bereits vorgestellt und sind als Publikation in Vorbereitung.

Bei Nicht-Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen sollten Pat. im Rezidiv nach einer initial chemosensitiven Erkrankung mit einer platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE) und bei Erreichen mindestens einer partiellen Remission mit einer HD-Therapie nach dem BEAM Protokoll und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden. Bei einer primär chemorefraktären Situation besteht die Möglichkeit mit einer PD-1 Blockade mit oder ohne Brentuximab-Vedotin zu behandeln im Off-Label-Use [17-19]. Eine Zulassung der PD-1-Blockade in dieser Indikation liegt nur in den USA und der Schweiz vor.

Follikuläres Lymphoms Grad 3B (FL3B), jetzt follikulär großzelliges B-Zell-Lymphom (FLBL)

In der aktuellen WHO Klassifikation wird das follikulär großzellige B-Zell-Lymphom (FLBL) als neue Entität aufgeführt [14]. Es ist weitgehend identisch mit dem früher als „Follikuläres Lymphoms Grad 3B“ bezeichneten Lymphom, wurde aber aufgrund von Konsistenz der Klassifikation umbenannt.

Es gibt keine eigenen Standard-setzenden Daten für diese Lymphom-Entität, auch weil die meisten Studien nur eine kleine Fallzahl aufweisen. Die Leitlinien empfehlen, dass diese Pat. wie beim DLBCL behandelt werden sollen.

T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (THRBCL)

Die Bezeichnung des T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphoms (THRBCL) ist in der aktuellen WHO Klassifikation unverändert. Klinisch ist es häufiger mit Autoimmunphänomenen

assoziiert. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen gibt es keine eigenen, Standard-setzenden Daten für diese Lymphom-Entität.

Formal umfassen die Zulassungsbestimmungen von Axicabtagen Ciloleucel und von Lisocabtagen-Maraleucel diese Entität nicht. Daraus resultiert für viele Pat. in der Versorgung ein Vorgehen wie beim PMBCL, s. o. Da die wenigen verfügbaren Daten an der Wirksamkeit von CAR-T-Zellen beim THRBCL zweifeln lassen, kann für diese Entität im Gegensatz zum PMBCL und FLBL nicht ohne weiteres der Rezidiv-Therapiealgorithmus des DLBCL extrapoliert werden [20].

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

Diese sind oben umfassend dargestellt.

Referenzliste:

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:640-654, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133)
4. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399:2294-2308, 2022. [DOI:10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
5. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:629-639, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596)
6. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 18:1363-1368, 2007. [DOI:10.1093/annonc/mdm133](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133)
7. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 38:155-165, 2022. [DOI:10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
8. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 21:978-988, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)
9. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al.: Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 106:2417-2426, 2021. DOI: [10.3324/haematol.2021.279802](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279802)

10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
11. Rieger M, Österborg A, Pettengell R et al.: Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 22:664-670, 2011. DOI:[10.1093/annonc/mdq418](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq418)
12. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al.: Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 368:1408-1416, 2013. DOI:[10.1056/NEJMoa1214561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561)
13. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH et al.: Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 130:267-270, 2017. DOI:[10.1182/blood-2016-12-758383](https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-758383)
14. Armand P, Rodig S, Melnichenko V et al.: Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 37:3291-3299, 2019. DOI:[10.1200/JCO.19.01389](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389)
15. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G et al.: Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol* 37:3081-3089, 2019. DOI:[10.1200/JCO.19.01492](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492)