



**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: 2022-B-342 Axicabtagen-Ciloleucel

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

Axicabtagen Ciloleucel

[Rezidiertes / refraktäres folliculäres Lymphom, ≥ 3 vorangegangene systemischen Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ (Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und folliculärer Lymphome Grad 3B.)</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Strahlentherapie- allogene Stammzelltransplantation- autologe Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">- Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)- Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)- Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022)- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)¹ <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none">- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

¹ Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.
Non-Hodgkin-Lymphom	
Antineoplastische Mittel	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphome <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet</p>
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	<p>Non-Hodgkin-Lymphome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	<p>Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Behandlung von symptomatischen multiplem Myelom, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.
Methylprednisolon H02AB04	<p>Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunhämolytische Anämie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	- Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das folliculäre Lymphom:	
PI3K-Inhibitor	
Duvelisib ¹ L01EM04 Copiktra [®]	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: - folliculärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.
Idelalisib L01XX47 Zydelig [®]	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2a L03AB05 Roferon [®] -A ¹	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA [®]	Follikuläre Lymphome: Therapie folliculärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.
Immunmodulatoren	
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID [®]	Follikuläres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem folliculärem Lymphom (Grad 1 – 3a)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Monoklonale Antikörper

Mosunetuzumab L01FX24 Lunsumio®	Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
Rituximab L01XC02 MabThera®	<p>Non-Hodgkin-Lymphom (NHL):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit folliculärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. - MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben - MabThera wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) angewendet (<i>Anmerkung der GS: aus der FI MabThera s.c.</i>)
Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin®	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven folliculären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.

CAR-T-Zell-Therapien

Tisagenlecleucel L01XX71 Kymriah®	erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie
Axicabtagen Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-342 (Axicabtagen-Ciloleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

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 zu den Indikationen *diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *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), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

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

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

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2].

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

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

siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [1].

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

Tabelle 1: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖

Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

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

Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade

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

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

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

Empfehlungen

11. Therapie des Rezidivs

11.1 Chemoimmuntherapie

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

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ low	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens
11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden.

	<i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

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

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

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

Hintergrund

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

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

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

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 %

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

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

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

Hintergrund

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

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

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab

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

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

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

Hintergrund

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

11.2. Neue Substanzen

11.2.1.1. Idelalisib

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

Hintergrund

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

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

11.2.2.1. Lenalidomid

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

Hintergrund

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

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

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

Hintergrund

Copanlisib und Duvelisib

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

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

Ibrutinib

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

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

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

Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim folliculären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten folliculären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responderate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden

verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmigen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechrate von 30 % und hatte damit keine höheren Responderaten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination. Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

Checkpoint-Inhibitoren

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

11.3. Erhaltungstherapie

11.3.1. Rituximab

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

Hintergrund

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

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

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

Eine systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte

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

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

Hintergrund

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

11.3.2. Obinutuzumab

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

Hintergrund

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

Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

11.4. Strahlentherapie

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

Hintergrund

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

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

11.5. Autologe Transplantation

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

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

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

Hintergrund

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

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

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

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.

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

Patientenselektion

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

Stammzellpräparat

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

Hochdosisregime

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

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

Hintergrund

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

11.6. Allogene Transplantation

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim folliculären Lymphom

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

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

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

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

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

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

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

Hintergrund

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

Krankheitsspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim folliculären Lymphom

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

Patientenspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

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

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim folliculären Lymphom

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

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

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

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

Konditionierungsregime

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

Spenderauswahl

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

Hintergrund

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

Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.
- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.

- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeschna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.
- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:suppl:7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruvilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeschna K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naïve patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.

- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.
- [321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
- [328] le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberger D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.

- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.
- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.
- [347] Heinzlmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.

- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allogeneic transplantation for patients age ≥ 40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
- [367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.
- [368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

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

B-Cell Lymphomas, Vers. 05.2022

Zielsetzung

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

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; (→ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

LoE/GoR

Table 1: NCCN Categories of Evidence and Consensus

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS ^a An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab. ^c	
SECOND-LINE THERAPY^f	
<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine^{k,l} + obinutuzumab^m or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) • CHOP + obinutuzumab^m or rituximab • CVP + obinutuzumab^m or rituximab • Lenalidomide + rituximab <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibritumomab tiuxetan^g • Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy) • Lenalidomide + obinutuzumab • Obinutuzumab • Rituximab • See Second-line Therapy for DLBCL (BCEL-C 2 of 6) without regard to transplantabilityⁿ 	
SECOND-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM (if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician)	
<p>Preferred regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil ± rituximab • Cyclophosphamide ± rituximab • Tazemetostat (EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options) • Ibritumomab tiuxetan^g (category 2B) 	
SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional)	
<p>Preferred regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1) • Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses) <p>Other recommended regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • High-dose therapy with autologous stem cell rescue • Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^o 	
<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p>	<p>See Third-Line and Subsequent Therapy (FOLL-B 3 of 5) See Footnotes on FOLL-B 3 of 5</p>

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



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

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY^p

- PI3K inhibitors (in alphabetical order)
 - ▶ Copanlisib^q
- EZH2 inhibitor
 - ▶ Tazemetostat
 - ◊ EZH2 mutation positive
 - ◊ EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options
- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy^f
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel
 - ▶ Tisagenlecleucel

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

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

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

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

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

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

^m The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance.

The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy

ⁿ Brentuximab vedotin and ibrutinib are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.

^o Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

^p Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([FOLL-B 2 of 5](#)) that were not previously used.

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

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

Referenzen

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

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

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371.

Lenalidomide ± rituximab

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

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

Ibritumomab tiuxetan

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

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

Lenalidomide + obinutuzumab

Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS

Rituximab

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

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

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleuce

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleuce in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.

Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Long-term follow-up analysis of ZUMA-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleuce (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 93.

Tisagenlecleuce

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleuce in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332.

Second-line Consolidation or Extended Dosing

Rituximab maintenance

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

Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease

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

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [4].

NICE Guideline

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

The 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

For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Table 3: 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 tradeoff 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.

Sonstige methodische Anmerkungen

Surveillance report 2021: Update zu HIV-Testing

Empfehlungen

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

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

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

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

#	Suchfrage
10	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*)
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.12.2022

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

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

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

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

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
4. **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: 12.12.2022]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

[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.: 2022-B-342

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

Indikation
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem / refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien
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 folliculäre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Auch im Rezidiv nach drei oder mehr systemischen Therapie besteht eine Behandlungsindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome.</p> <p>Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen.</p> <p>Die Wahl des Therapieschemas erfolgt nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von den vorhergehenden Therapien, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten.</p>
Stand des Wissens
<p>Das folliculäre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden: - klassisches folliculäres Lymphom (cFL), ca. 85%, - folliculäres großzelliges Lymphom (FLBL) und - folliculäres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL). Die Graduierung (FL Grad 1 - 3a, 3b) wird nicht mehr empfohlen. Das folliculäre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Pat. ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf</p>

Kommentiert [MH1]: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms Joseph D. Khoury , Eric Solary , Oussama Abla et al . Leukemia; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>

Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte.

Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.

Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Die aktuellen Leitlinien empfehlen [2, 3]:

- Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht abschließend beurteilbar [4].
- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid-3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit follikulärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56% erzielt werden [5]. Die Pat. sprachen rasch nach einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen unter einer Kombinationstherapie wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib behandelten Pat. regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abzubrechen. Zudem sollte bei allen Pat. eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis – jirovecii – Pneumonie erfolgen.
- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist zudem seit kurzem der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [6]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17,9 Monate. In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel kürzlich zugelassen worden. Es erzielte eine CR Rate von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug 29,5 Monate [7].

Nach drei vorhergehenden Therapien ist zudem das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel für FL-Pat. zugelassen. In dieser Patientenpopulation erzielte das Produkt bei 79% der Pat. eine Rate kompletter Remissionen (CR) bei einem Gesamtansprechen von 94%. Das mediane PFS wurde bei 39,6 Monaten erreicht [8].

- Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten folliculären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option.

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?

Unterschiedliche Therapieoptionen sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. Leukemia; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-0330LI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
5. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
6. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
7. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
8. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
9. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 98: 1014-1021, 2013. DOI: [10.3324/haematol.2013.084723](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723)