



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-304-z Polatuzumab Vedotin

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

Polatuzumab Vedotin

[zur Behandlung des nicht vorbehandelten diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

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

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand: 18. Oktober 2023:

§ 4 - Ausgeschlossene Methoden

- Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Polatuzumab vedotin L01FX14 Polivy	Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).
Chemotherapeutika	
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.
Busulfan Generisch L01AB01	Busilvex, gefolgt von Cyclophosphamid (BuCy2), wird bei erwachsenen Patienten zur Konditionierung vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet, wenn die Kombination als die bestgeeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.
Carmustin Generisch L01AD01	Carmustin ist als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom)
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat generisch	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

Glucocorticoide

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methyl- prednisolon H02AB04 generisch	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]"
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Monoklonale Antikörper	
Rituximab L01FA01 MabThera	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-304-z (Polatuzumab Vedotin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen.....	23

Abkürzungsverzeichnis

AE	adverse event
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CNS IPI	central nervous system international prognostic index
CR	complete response
DFS	disease-free survival
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	Emergency Care Research Institute
EFS	event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
R-ACVBP	Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison
R-CEOP	Rituximab, Epirubicin, Cyclophosphamid, Vinblastin, Prednison
R-CHP-Polatuzumab	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison, Polatuzumab vedotin
R-CHOEP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-COMP	Rituximab, Cyclophosphamid, non-pegylated liposomal doxorubicin, Vincristin, Prednison
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung Erwachsener mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 12.01.2023 durchgeführt, die folgende am 27.09.2023. 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 1293 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 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

keine

3.2 Systematische Reviews

Ma SY et al., 2020 [3].

Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

we performed this meta-analysis to rationally evaluate and summarize existing evidences on the role of HDCASCT as a first-line treatment in high-intermediate and high-risk patients with DLBCL

Methodik

Population:

- high-intermediate- or high-risk patients with DLBCL
- Pat. mit ZNS-Befall oder Immunschwäche ausgeschlossen

Intervention:

- Chemotherapie plus Rituximab plus ASCT

Komparator:

- Chemotherapie plus Rituximab

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019, Medline, Cochrane Library, Embase, Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 Studien (N=1.811), davon 4 RCTs (N=896)

Charakteristika der Population/Studien (nur RCTs):

- Medianes Alter 48-53 J.

Qualität der Studien:

- Alle RCTs unverblindet, hohes Biasrisiko

Studienergebnisse (nur RCTs):

- OS:

- Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, keine Interaktion nach IPI-Score
- AEs Grad ≥ 3 : mehr Ereignisse im Transplantationsarm
 - Anämie: RR = 3.75, 95%CI 2.45–5.74, $p < 0.00001$
 - Neutropenie: RR = 1.88, 95% CI 1.12–3.14, $p = 0.02$
 - Thrombozytopenie: RR = 11.47, 95% CI 5.94–22.12, $p < 0.00001$
 - Infektionen: RR = 4.37, 95%CI 2.30–8.32, $p < 0.0001$
 - Kardiale Erkrankung: RR = 3.76, 95% CI 2.16–6.56, $p < 0.0001$
 - Gastrointestinale Symptome: RR = 4.27, 95% CI 2.37–7.70, $p < 0.00001$

Anmerkung/Fazit der Autoren

High-intermediate or high-risk untreated patients with DLBCL only achieved short-term survival benefit with the upfront ASCT.

Kommentare zum Review

Schlussfolgerung der Autoren unter Berücksichtigung der non-RCTs; die RCTs zeigten keinen Überlebensgewinn durch ASCT

3.3 Leitlinien

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

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben¹, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

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

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards
- [...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

Update information

Minor changes since publication

¹ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual').

October 2021: We added links to HIV in Europe's HIV indicator conditions and NICE's guideline on HIV testing to section 1.1 on diagnosis. See the surveillance report on HIV indicator conditions for more information.

LoE

Tabelle 1: Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

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

Empfehlungen

4.4 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)

4.4.1 Radiotherapy in first line treatment

Clinical question: The role of consolidation radiotherapy in first-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma.

Consider consolidation radiotherapy delivering 30 Gy to sites involved with bulk disease at diagnosis for people with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma that has responded to first-line immunochemotherapy. For each person, balance the possible late effects of radiotherapy with the possible increased need for salvage therapy if it is omitted, and discuss the options with them.

4.4.1.1 Clinical evidence

Evidence came from four cohort studies (one prospective).

Compared to immunochemotherapy alone, immunochemotherapy + consolidation radiotherapy is associated with similar or longer overall survival (4 observational studies [Dorth et al., 2012; Held et al., 2014; Marcheselli et al., 2011; Phan et al., 2010]; total N =

1200; very low quality evidence), longer event-free survival (3 observational studies [Dorth et al., 2012; Held et al., 2014; Marcheselli et al., 2011]; total N = 731; very low quality evidence), similar or longer progression-free survival (2 observational studies [Held et al., 2014; Phan et al., 2010]; total N = 939; very low quality evidence), similar or higher rates of complete response (1 observational study [Held et al., 2014]; total N = 470; very low quality evidence), similar or higher rates of treatment-related mortality (1 observational study [Held et al., 2014]; total N = 470; very low quality evidence), and similar or higher rates of treatment-related morbidity (1 observational study [Held et al., 2014]; total N = 470; very low quality evidence).

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC thought that the recommendation may reduce the chance of relapse (and thus the need for intensive chemotherapy salvage therapy) and improve overall survival. The evidence indicated a clinically important improvement in overall survival and progression free survival with radiotherapy.

The GC acknowledged the possible treatment related adverse events at the treatment site. There is a risk of both short term effects (e.g. transient skin, mucosal and gastrointestinal reactions) and potential late effects of radiotherapy (e.g. skin pigmentation, dry mouth, functional gastrointestinal disturbance). Evidence about treatment related toxicity was limited to a single study which suggested little effect on treatment toxicity when radiotherapy is added to treatment.

The GC considered that the benefits of increased overall survival and potential reduction in the need for intensive chemotherapy salvage therapy for patients, outweighed the risks associated with radiotherapy, particularly as the short term morbidity would only occur during active treatment.

The focus of the evidence review was not the optimal dose of radiotherapy, however the GC thought that it was important to state dose level in the recommendation in order to confirm best practice. Therefore, they used clinical consensus, experience and evidence from a trial comparing radiotherapy doses to recommend a radiotherapy dose of 30Gy (best practice based on a randomised controlled trial [Aviles et al, 2005] comparing varying dose levels of radiotherapy in the target population included in the PICO reporting no additional local control or survival benefit of doses above 30Gy).

The GC considered that the recommendations would consolidate current practice, providing clarity on the treatment pathway in the patient populations and lead to reduced variation in practice.

Referenzen

- Avilés A, Neri N, Delgado S, Pérez F, Nambo MJ, Cleto S, et al. Residual disease after chemotherapy in aggressive malignant lymphoma: the role of radiotherapy. *Medical Oncology* 2005;22:383-387.
- Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, Diehl LF, Beaven AW, Coleman RE, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:762-767.
- Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, et al. Role of radiotherapy to bulky disease to elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-1128.
- Marcheselli L, Marcheselli R, Bari A, Liardo EV, Morabito F, Baldini L, et al. Radiation therapy improves treatment outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1867-1872.
- Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, Zreik TG, Wogan C, Shihadeh F, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4170-4176.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2022 [1,2].

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie Version 1.0

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Juni 2020, Medline, Embase, Cochrane Central, GIN

LoE

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

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

Empfehlungen

Erstlinientherapie junger Patient*innen (≤ 60 Jahre)

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit hoher Tumorlast kann eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Bei allen jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit soll außerhalb von klinischen Studien in kurativer Intention eine Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP-ähnlichem Protokoll durchgeführt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊕	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊕: OS ⊕⊕⊕⊖: PFS ⊕⊕⊕⊖: EFS/FFS/DFS ⊕⊕⊕⊕: safety	
	Konsens	
6.4	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit hohem CNS-IPI und ohne Kontraindikationen kann eine ZNS-Prophylaxe mit systemischen, hochdosierten Methotrexat erwogen werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Eine Chemotherapie gemäß dem CHOP-Schema ist bei gleicher Effektivität anderen Regimen hinsichtlich der Toxizität überlegen [205]. In verschiedenen prospektiven Studien konnte in allen Subgruppen eine entscheidende Therapieverbesserung durch Hinzunahme des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab erzielt werden [113], [203], [204], sodass der aktuelle Therapiestandard eine R-CHOP basierte Chemotherapie darstellt. Hiermit können Heilungsraten von 60-70% erzielt werden [206]. Durch die Applikation anderer CD20-Antikörper wie Obinutuzumab konnten keine

Verbesserung des Überlebens erzielt werden [207]. Sowohl die Applikation einer R-CHOP Chemotherapie in 14-tägigen wie auch in 21-tägigen Abständen sind hinsichtlich der Lymphomkontrolle gleichwertig. In einer randomisierten Phase 3 Studie zeigte sich kein Unterschied des Gesamt- oder Progression-freien Überlebens nach 6 Zyklen R-CHOP-14 mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab oder 8 Gaben R-CHOP-21 [206]. In verschiedenen retrospektiven und explorativen Analysen führten auch 6 Zyklen R-CHOP-21 zu gleichwertigen Ergebnissen [208], [209], und stellen international den aktuellen Therapiestandard dar.

Therapie junger Patient*innen mit sehr günstiger Prognose

6.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit sehr günstiger Prognose (aalPI=0 ohne Bulk) sollen mit 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[57] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Junge Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit einem age adjusted IPI=0 (Stadium I/II, normwertige LDH, ECOG 0,1) ohne große Tumormassen ($< 7,5$ cm) haben unter Therapie mit 6 Zyklen R-CHOP ähnlicher Regime eine sehr günstige Prognose [113]. Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse prüfte die internationale randomisierte Phase 3 Studie FLYER bei jungen Niedrigrisikopatient*innen die Gabe von 6 Zyklen R-CHOP-21 im Vergleich zu 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab. Sie zeigte, dass die Reduktion um 2 Zyklen Chemotherapie zu gleichwertigen Therapieergebnissen bei gleichzeitiger Reduktion der akuten Nebenwirkungen führt [57]. Die statistischen Kriterien der Nichtunterlegenheit von 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Gaben Rituximab gegenüber 6 Zyklen R-CHOP waren erfüllt. Daher stellt die Gabe von 4 Zyklen CHOP-21 in Kombination mit 6 Gaben Rituximab den aktuellen Therapiestandard der jungen Niedrigrisikopatient*innen dar.

Therapie junger Patient*innen mit erhöhtem Risiko

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Bei jungen Patient*innen (≤ 60 Jahre) mit erhöhtem Risiko sollte eine der folgenden Behandlungsalternativen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • Bei aalPI 1: R-ACVBP • Bei aalPI 2-3: R-CHOEP • Bei IPI 2-5: R-CHP Polatuzumab 	
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[130] , [220] , [221] , [222] , [223] ⊕⊕⊖⊖: Gesamtüberleben [R-CHOEP] ⊕⊖⊖⊖: Progressionsfreies Überleben [R-CHOEP] ⊕⊖⊖⊖: Ereignisfreies Überleben [R-CHOEP] ⊕⊖⊖⊖: Unerwünschte Ereignisse [R-CHOEP] ⊕⊖⊖⊖: Ansprechrates [R-CHOEP] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben [R-CHP-Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben [R-CHP-Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕: EFS [R-CHP-Polatuzumab] ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Bei Patient*innen mit erhöhtem Risikoprofil haben verschiedene intensive Regime vielversprechende Ergebnisse in klinischen Studien gezeigt.

Junge Patient*innen mit Niedrig-Intermediärrisiko (aalPI 1) wurden in einer großen Phase 3 Studie randomisiert zwischen einer Standardtherapie aus 8 Zyklen R-CHOP und 4 Zyklen R-ACVBP (Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison) plus Konsolidierung [202]. Dabei bestand die Konsolidierung aus 2 Gaben Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und abschließend 2 Zyklen Cytarabin. Die Patient*innen, die mit R-ACVBP und Konsolidierung behandelt wurden, zeigten ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben sowie einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben (3-Jahres Gesamtüberleben 92% vs. 84%) im Vergleich zu R-CHOP behandelten Patient*innen. Dabei war das R-ACVBP Regime allerdings mit einer deutlich gesteigerten hämatologischen Toxizität sowie gehäufte febriler Neutropenie gekennzeichnet. Aufgrund dieser positiven Phase 3 Studie stellt R-ACVBP für das beschriebene Patientenkollektiv eine Therapieoption dar.

In der randomisierten Phase 3 Studie R-MegaCHOEP wurden junge Hochrisikopatient*innen (aalPI 2-3) mit 8 Gaben CHOEP-14 oder 4 Gaben des dosisesskalierten MegaCHOEP Regimes, beides in Kombination mit Rituximab, behandelt. R-MegaCHOEP führte zu signifikant mehr Toxizität, aber keinem verbesserten Überleben [130]. Bemerkenswert waren die insgesamt sehr guten Überlebensraten der jungen Hochrisikopatient*innen mit einem Gesamtüberleben von 72% nach 10 Jahren, die mit R-CHOEP-14 behandelt wurden [220]. Aufgrund dieser sehr guten Langzeitergebnisse mit insgesamt sowohl vertretbarer Toxizität als auch nicht signifikant erhöhter Rate von Sekundärneoplasien stellt für junge Hochrisikopatient*innen eine Behandlung mit 8 Zyklen R-CHOEP-14 eine Therapieoption dar. Es gibt allerdings keinen prospektiven randomisierten Vergleich, der einen Vorteil von R-CHOEP gegenüber dem R-CHOP-Regime belegen würde. In einer dänischen Registerstudie bestätigte sich ein signifikanter Vorteil des progressions-freien und auch des Gesamtüberlebens für junge Hochrisikopatient*innen (18-60 Jahre, aalPI 2-3), die mit R-CHOEP-14 im Vergleich zu R-CHOP-14 behandelt wurden [221]. Auch in einer schwedischen Registerstudie

zeigte sich ein verbessertes Gesamtüberleben von Patient*innen im Alter bis zu 65 Jahren, die mit R-CHOEP im Vergleich zu R-CHOP behandelt wurden [222].

Der retrospektive Vergleich von 6 vs. 12 Gaben Rituximab in Kombination mit insgesamt 8 Gaben CHOEP-14 erbrachte keinen signifikanten Vorteil für die weitere Steigerung von Rituximab [224].

In der 2021 veröffentlichten Phase 3 POLARIX Studie wurden Patient*innen im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem Drug-Antibody Conjugate (ADC) Polatuzumab-vedotin randomisiert [223]. Polatuzumab-vedotin bindet an das in der Regel von B-Zellen exprimierte Oberflächenantigen CD79B [225]. Nach Bindung wird Polatuzumab-vedotin von der Zielzelle internalisiert und das Spindelgift MMAE (monomethyl auristatin E) proteolytisch freigesetzt. Patient*innen, die im experimentellen Arm mit R-CHP-Polatuzumab behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des progressions-freien Überlebens nach 2 Jahren (76.7% vs. 70.2%). Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 28 Monaten zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben. Weiterhin zeigte sich keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. In einer primär nicht-geplanten Subgruppenanalyse zeigte sich weiterhin, dass insbesondere ältere Patient*innen, Hochrisikopatient*innen mit einem hohen IPI und Patient*innen mit ABC DLBCL von R-CHP-Polatuzumab profitieren könnten. Diese Beobachtungen müssen in weiteren klinischen Studien bestätigt werden.

Strahlentherapie des DLBCL

6.14	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[257] ⊕⊕⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

Hintergrund (Ausschnitt):

Eine Zwischenauswertung der OPTIMAL>60 Studie demonstrierte, dass durch die Radiatio von PET-positiven Restbefunden nach Immunchemotherapie das Outcome auf das gleiche Niveau wie für PET-negative Patienten gehoben werden konnte. In dieser Studie wurden ältere Patient*innen (61-80 Jahre) mit günstigem Risikoprofil (IPI=1 und ohne Bulkbefall $\geq 7,5$ cm) randomisiert zwischen 4 Zyklen R-CHOP oder R-CHLIP (liposomales anstatt konventionelles Vincristin). Anschließend wurde ein PET-Staging durchgeführt. Bei negativem PET wurde die Therapie um 4 Gaben Rituximab ergänzt; bei positivem PET-Befund (Deauville-Score 3-5) wurden 2 weitere Gaben R-CHOP/R-CHLIP appliziert und es erfolgte eine lokale Radiatio aller Ausgangsbefälle mit einer involved site Radiotherapie mit 39,6 Gy. Diese PET-gesteuerte Behandlungsstrategie führte bei 82% der Patient*innen zu einer Einsparung von 2 Zyklen Chemotherapie und dem Verzicht auf eine Radiatio. Die frühzeitige Bestrahlung im Falle von PET-positiven Restbefunden konnte die erwartete schlechtere Prognose kompensieren. Das 2-Jahres Gesamtüberleben betrug für dieses ältere Kollektiv 98% [258], [259].

Hierzu korrespondieren die Ergebnisse einer großen retrospektiven kanadischen Auswertung, die 723 DLBCL Patient*innen umfasste und in der die Bestrahlung auf Patient*innen mit PET-positivem Befund (Deauville-Score 4-5) nach Abschluss der Systemtherapie limitiert wurde [257]. Hierdurch konnte die Prognose der nach Chemotherapie PET-positiven und nachbestrahlten Patient*innen nahezu auf die der PET-negativen Patient*innen angehoben werden (Zeit bis zur Progression: 76 % vs. 83 %; $p=0,3$; OS: 80 % vs. 87 % jeweils für 3 Jahre für die bestrahlte bzw. bereits initial PET-negative Subgruppe). Das initiale Vorhandensein eines Bulkbefalls war hierbei kein zusätzlicher Risikofaktor.

Therapie von fitten Patient*innen im Alter von 61 bis 80 Jahren

6.23	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei älteren Patient*innen (≥ 61 Jahre) mit hoher Tumorlast sollte eine Vorphasetherapie mit Prednison durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	
6.24	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Analog zu jüngeren Patient*innen soll auch bei Patient*innen im Alter von 61-80 Jahren ohne Einschränkung der Behandlungsfähigkeit eine potentiell kurative Immunchemotherapie nach dem R-CHOP- (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) oder R-CHOP-ähnlichem Schema erfolgen.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[319] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen	
	Starker Konsens	
6.25	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Bei älteren Patient*innen (61-80 Jahre) sollte bei IPI 2-5 R-CHP-Polatumumab angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[223] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: Unerwünschte Ereignisse	
	Konsens	

Hintergrund:

Auch für ältere Patient*innen wird prinzipiell eine kurative Chemotherapie nach dem R-CHOP-Schema angestrebt. Die Entscheidung zur Behandlungsfähigkeit richtet sich hierbei nach dem biologischen Alter. Die Therapie-assoziierte Mortalität und Morbidität sind bei älteren Patienten am höchsten zu Beginn der Therapie. Bei diesem sogenannten „First cycle effect“ spielen vor allem ein reduzierter Allgemeinzustand durch das Lymphom, Therapie-assoziierte Infektionen und das Auftreten von Tumorlysesyndrom eine Rolle. Mehrere Studien konnten zeigen, dass durch den Einsatz einer Vorphasen-Therapie mit Prednison (in der Regel 60-100mg über 3-7 Tage), die Therapie-assoziierte Mortalität gesenkt und die generelle Verträglichkeit der Therapie verbessert werden könnte [321], [322]; [323]. Analog zu jüngeren Patient*innen konnte das Überleben vor allem durch die Gabe von Rituximab verbessert werden [319].

In der kürzlich publizierten POLARIX Studie wurden Patient*innen mit erhöhtem Risiko (IPI 2-5) im Alter von 18-80 Jahren eingeschlossen (s. auch Hintergrund zu Kapitel 6.1.1) [223]. Im randomisierten Vergleich zwischen dem Standardarm R-CHOP und dem experimentellen Arm R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-vedotin zeigte sich eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts Progression-freien Überlebens. Dabei kam es zu keiner gesteigerten Toxizität im experimentellen Arm. In einer ungeplanten Subgruppenanalyse zeigte sich unter anderem, dass insbesondere ältere Patient*innen von R-CHP-Polatuzumab profitieren könnten.

Erstlinientherapie sehr alter Patient*innen (≥81 Jahre) oder von Patient*innen mit Komorbiditäten

6.27	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen, die aufgrund von Alter und/oder Komorbiditäten keine Standardtherapie erhalten können, sollte eine dosisreduzierte Therapie mit zum Beispiel R-mini-CHOP oder einer Monotherapie in Verbindung mit Rituximab angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖	[329] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Unerwünschte Ereignisse	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes wird auch bei sehr alten Patient*innen (≥81 Jahre) oder bei Vorliegen von schweren Komorbiditäten geprüft. Menschen in fortgeschrittenem Lebensalter sind bezüglich ihrer gesundheitlichen Situation sehr heterogen, so dass das chronologische Alter alleine keine Kontraindikation für einen kurativen Therapieansatz ist. Die individuelle Erfassung der gesundheitlichen Situation erfolgt durch ein geriatrisches Assessment (s. Kapitel 5).

(...)

In einer weiteren diesmal randomisierten Studie untersuchte die Studiengruppe, ob die Addition von Lenalidomide zu R-mini-CHOP zu einer Verbesserung des 2-Jahresüberlebens beiträgt. 249 Patient*innen wurden eingeschlossen. Das mediane Alter der Patient*innen betrug 83 Jahre (Spanne 80-96 Jahre), 24,5% der Patient*innen waren älter als 85 Jahre, 24,5% hatten einen ECOG-PS von 2, 75% von 0-1. Die Addition von Lenalidomid verbesserte das 2-Jahresüberleben nicht, es lag bei 66 bzw. 65,5%, erhöhte allerdings die Toxizität, Grad 3-4 57% vs. 81% [329]. R-Mini-CHOP zählt daher zu den am besten untersuchten Therapieregimen bei sehr alten Patient*innen.

Patient*innen mit Neurotoxizität (periphere Polyneuropathie)

6.28	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei allen Patient*innen soll eine Überprüfung hinsichtlich des Auftretens oder Verschlechterung einer peripheren Polyneuropathie vor jedem Therapiezyklus erfolgen.	
	Starker Konsens	

6.29	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei vorbestehender Polyneuropathie kann Vincristin gegen Vinorelbine ersetzt werden.	
	Starker Konsens	

Patient*innen mit Kontraindikation gegen Anthrazykline

6.30	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad 0	Bei manifester Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) kann Etoposid anstatt von Doxorubicin verwendet werden (R-CEOP).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[339] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Zeit zur Progression ⊕⊕⊕⊖: Toxizität	
	Starker Konsens	
6.31	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad 0	Bei Kontraindikationen gegen konventionelle Anthrazykline kann alternativ liposomales Doxorubicin in die Erstlinientherapie integriert werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[340] , [341] , [342] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechrate ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit ⊕⊕⊕⊖: Rückfallrate	
	Starker Konsens	

Referenzen aus Leitlinien

57. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394:2271-81.

113. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7:379-91.

130. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012;13:1250-9.

203. Habermann T, Weller E, Morrison V, Gascoyne R, Cassileth P, Cohn J, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3121-7.
204. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-985 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116:2040-5.
220. Frontzek F, Ziepert M, Nickelsen M, Altmann B, Glass B, Haenel M, et al. Rituximab plus high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) or conventional chemotherapy (CHOEP-14) in young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: 10-year follow-up of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8:e267-77.
221. Gang A, Strøm C, Pedersen M, d'Amore F, Pedersen L, Bukh A, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14 A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group. 2012;23:147-53.
222. Wästerlid T, Hartman L, Székely E, Jerkeman M. Impact on survival of addition of etoposide to primary chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: a Swedish Lymphoma Registry study. *Hematol Oncol.* 2017;35:151-7.
223. Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, Friedberg J, Trněný M, Sharman J, et al. Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;386:351-63.
257. Freeman C, Savage K, Villa D, Scott D, Srour L, Gerrie A, et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2021;137:929-38.
258. Pfreundschuh M, Christofyllakis K, Altmann B. Radiotherapy to bulky disease PET-negative after immunochemotherapy in elderly DLBCL patients: Results of a planned interim analysis of the first 187 patients with bulky disease treated in the OPTIMAL>60 study of the DSHNHL. *J Clin Onc.* 2017;35:7506.
259. Pfreundschuh M, Murawski N, Christofyllakis K. Excellent outcome of elderly patients with favourable-prognosis DLBCL treated with 4 cycles chop/chlip-14 plus 8 applications of rituximab and a pet-based intensification strategy that includes involved-site radiotherapy (IS-RT): results of the first 120 patients of the optimal>60 trial of the dshnhl. *Blood.* 2017;130.
319. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9:105-16.
329. Oberic L, Peyrade F, Puyade M, Bonnet C, Dartigues-Cuillères P, Fabiani B, et al. Subcutaneous Rituximab-miniCHOP compared with subcutaneous Rituximab-miniCHOP plus Lenalidomide in diffuse large B-cell lymphoma for patients age 80 years or older. *J Clin Oncol.* 2021;39:1203-13.
339. Moccia A, Schaff K, Freeman C, Hoskins P, Klasa R, Savage K, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv.* 2021;5:1483-9.
340. Fridrik M, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: A randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group (Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumorthherapie AGMT)(NHL-14). *Eur J Cancer.* 2016;58:112-21.
341. Mian M, Wasle I, Gamerith G, Mondello P, Melchardt T, Jäger T, et al. R-CHOP versus R-COMP: are they really equally effective?. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2014;26:648-52.
342. Sancho J, Fernandez-Alvarez R, Gual-Capllonch F, Gonzalez-Garcia E, Grande C, Gutierrez N, et al. R-COMP versus R-CHOP as first-line therapy for diffuse large B-cell lymphoma in patients 60 years: Results of a randomized phase 2 study from the Spanish GELTAMO group. *Cancer Med.* 2021;10:1314-26

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2023) am 26.09.2023

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

Systematic Reviews in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#	Suchfrage
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.09.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] OR HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2018/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.09.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

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

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- 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 erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 27.09.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
3. **Ma SY, Tian XP, Cai J, Zhong GZ, Chen X, Huang HQ, et al.** Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2020;99(6):1311-1319.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. Last update: 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 27.09.2023]. (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 AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2023-B-304-z**

Kontaktdaten

Fachgesellschaft

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik).

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt prinzipiell mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hoch-intermediärem Risiko oder hohem Risiko ist alternativ die Therapie mit 6 Zyklen R-CHP in Kombination mit Polatuzumab-Vedotin möglich, bei Pat. im Alter zwischen 18 und 60 Jahren auch die Therapie mit 8 Zyklen CHOEP.

Die Heilungsrate von Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60 - 70%.

Fragestellung

Der Therapiestandard hat sich seit unserer gutachterlichen Expertise vom Dezember 2020 erweitert.

Stand des Wissens

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist eine prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankung. Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus der Diagnose. Die Behandlung erfolgt in kurativer Intention, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen [1]. Die Therapiestruktur ist in Abbildung 1 zusammengefasst.

Kontaktdaten

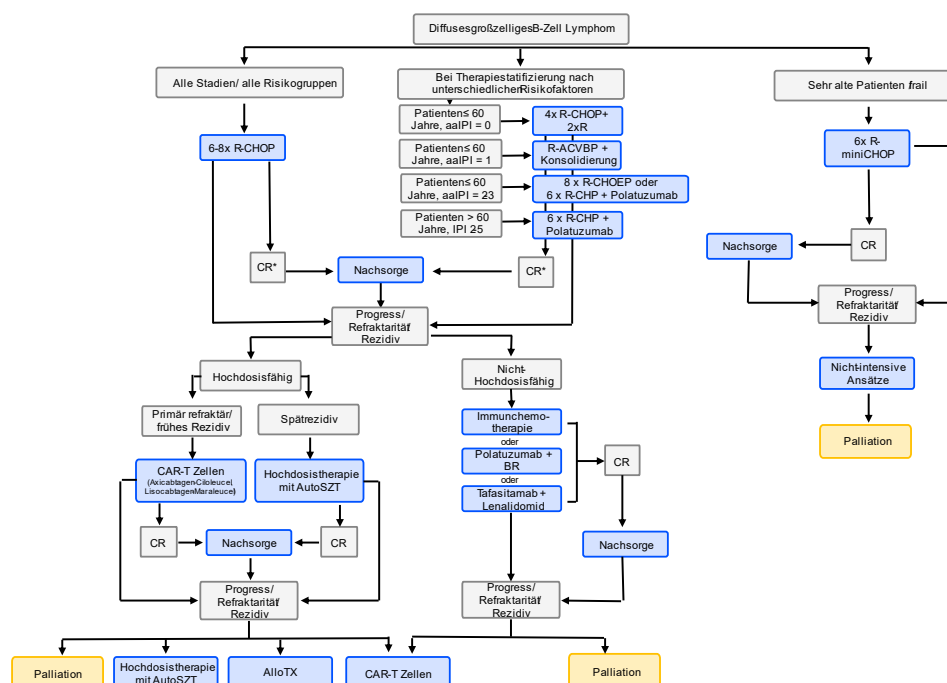
Fachgesellschaft

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Abbildung 1: Therapiestruktur bei Patient*innen mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom [1]



Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden. Er beinhaltet die Faktoren Alter (\leq vs. $>$ 60 Jahre), Allgemeinzustand (ECOG 0 - 1 vs. \geq 2), Ann-Arbor-Stadium (I, II vs. III, IV), Befall extranodaler Organe (0 - 1 vs. \geq 2 extranodale Organe) und LDH (\leq vs. $>$ obere Normgrenze) in günstiger vs. ungünstiger Ausprägung (0 vs. 1 Punkt) beinhaltet [2]. Anhand der Ausprägung werden vier Risikogruppen unterschieden:

- 0 - 1 Punkte: niedriges Risiko (Gesamtüberleben nach 3 Jahren: 91%);
- 2 Punkte: niedrig-intermediär (81%);
- 3 Punkte: hoch-intermediär (65%);
- 4 - 5 Punkte: hoch (59%).

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).</p>
<p>Als altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (aaIPI) wird ein auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH reduzierter Prognose-Score bezeichnet, in dem die genannten vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen definiert sind. Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aaIPI eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter.</p> <p>Die Erstlinientherapie erfolgt prinzipiell mit 6 - 8 Zyklen des CHOP-Protokolls und 8 Gaben Rituximab (R-CHOP-Protokoll) [3, 4]. Das CHOP-Protokoll ist komplexeren Therapieregimen bei besserer Verträglichkeit ebenbürtig [5]. Durch Hinzunahme von Rituximab konnten die Behandlungsergebnisse in allen untersuchten Subgruppen verbessert werden [6-9].</p> <p>Unterschiedliche Analysen zeigten, dass 6 Zyklen in 21-tägigen Intervallen 8 Zyklen R-CHOP nicht unterlegen sind [10, 11]. Entsprechend stellen 6 Zyklen R-CHOP-21 den internationalen Standard dar. Bei Patient*innen ohne IPI-Risikofaktor kann die Therapie auf 4 Zyklen R-CHOP mit 2 zusätzlichen Gaben Rituximab reduziert werden, ohne dass sich ihre Wirksamkeit verschlechtert [12].</p> <p>Aktuell verändert sich der Therapiestandard bei Patient*innen mit hoch-intermediärem und bei Patient*innen mit hohem Risiko, siehe Abbildung 1. Eine Alternative zu R-CHOP ist R-CHP + Polatuzumab-Vedotin. Hintergrund sind die Ergebnisse der randomisierten Phase 3 Studie POLARIX, in der Patient*innen im Alter von 18 bis 80 Jahre mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) zwischen 6 Zyklen R-CHOP und 6 Gaben R-CHP in Kombination mit dem anti-CD79B „<i>antibody-drug conjugate</i>“ (ADC) Polatuzumab-Vedotin jeweils gefolgt von zwei Applikationen Rituximab randomisiert wurden [13]. Patient*innen, die im experimentellen Arm mit R-CHP-Polatuzumab-Vedotin behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes des progressionsfreien Überlebens nach 2 Jahren (76,7% vs. 70,2%). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten zeigte sich bisher kein Unterschied im Gesamtüberleben. Weiterhin zeigte sich keine gesteigerte Toxizität im experimentellen Arm. Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit R-CHP wurde als Erstlinientherapie zur Behandlung Erwachsener mit DLBCL von der EMA zugelassen.</p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandeltem, neu diagnostiziertem DLBCL“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p>

Kontaktdaten <i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).
Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen enthalten und in dem abgebildeten Therapiealgorithmus dargestellt. <u>Literatur / Referenzen</u> <ol style="list-style-type: none">1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@view/html/index.html2. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329:987-994. PMID:81418773. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013; 381:1817-1826. DOI:10.1016/S0140-6736(13)60313-X4. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:525-533. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70122-05. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328:1002-1006. PMID:76807646. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24:3121-3127. DOI:10.1200/JCO.2005.05.10037. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol 2006; 7:379-391. DOI:10.1016/S1470-2045(06)70664-78. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008; 9:105-116. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70002-09. Sehn L, Congiu AG, Culligan DG et al.: No Added Benefit of Eight Versus Six Cycles of CHOP When Combined with Rituximab in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Results from the International Phase III GOYA Study. Blood 132 (Supplement 1): 783, 2018. https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-116845

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Fachgesellschaft</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von nicht vorbehandeltem, neu diagnostiziertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem hoch-intermediären oder hohen Risiko</p>
<p>10. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B et al. Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas (PETAL): A Multicenter, Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2024-2034. DOI:10.1200/JCO.2017.76.8093.</p> <p>11. Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Four Versus Six Cycles of CHOP Chemotherapy in Combination With Six Applications of Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Lymphoma With Favourable Prognosis (FLYER): A Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Trial. Lancet 394:2271,2281, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33008-9</p> <p>12. Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. J Clin Oncol 2004; 22:3032-3038. DOI:10.1200/JCO.2004.06.088</p> <p>13. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386:351-363. DOI:10.1056/NEJMoa2115304</p>