



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-189-z Pirtobrutinib

Stand: September 2023

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

Pirtobrutinib

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms nach min. 1 Vorthherapie mit BTK-Inhibitor]

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.	- allogene Stammzelltransplantation - autologe Stammzelltransplantation - Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse nach §35a: - Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Beschluss vom 05.08.2021) - Ibrutinib (Beschluss vom 21. Juli 2016) - Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): - 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) - Rituximab beim Mantelzell-Lymphom
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:	
Pirtobrutinib N.N. N.N.	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Pirtobrutinib ist als Monotherapie angezeigt für die Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vortherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Mantelzelllymphom	
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Brexucabtagen autoleucel) L01XL06 Tecartus	Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.
Ibrutinib L01XE27 IMBRUVICA	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Temsirolimus L01XE09 Torisel	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL), (siehe Abschnitt 5.1).
Non-Hodgkin-Lymphom (der B-Zell-Reihe)	
Bendamustin L01AA09	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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Carmustin 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: [...] – Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	[...], niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	– Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	ARA-cell® 100 mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: • refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 generisch	• Non-Hodgkin-Lymphome Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Pixantron L01DB11 Pixuvri	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Prednisolon H02AB06	Hämatologie/Onkologie [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
Vinblastin L01CA01 generisch	Vinblastinsulfat 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	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen [...]
Bleomycin L01DC01 Bleomedac	• Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Etoposid L01CB01 generisch	– Remissionsinduktion bei Nicht-Hodgkin- Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad,
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u> Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Mitoxantron L01DB07 generisch	– Onkotrone ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms
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.
Dexamethason H02AB02 Dexamethason TAD	Onkologie Behandlung des symptomatischen multiplen Myeloms, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non- Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-189-z (Pirtobrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Systematische Reviews	5
3.2 Leitlinien	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AlloSCT	Allogeneic Stem Cell Transplantation
ASC	Autologous stem-cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BTK	Bruton's tyrosine kinase
CI	Confidence interval
CR	Complete Remission
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
MA	Metaanalysis
MCL	Mantle Cell Lymphoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
R/R	Relapsed/Refractory
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Rezidiertes oder refraktäres Mantelzelllymphom.

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 *Mantelzelllymphom* 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.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.05.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 657 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 fünf Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.1 Systematische Reviews

Li SJ et al., 2020 [2]

Effects of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with chemotherapy for the treatment of mantle cell lymphoma: a meta-analysis

Fragestellung

Efficacy and the safety of bortezomib-based chemotherapy were characterized in mantle cell lymphoma (MCL) patients

Methodik

Population:

- MCL patients who were newly diagnosed, previously untreated, in first CR, or relapsed

Intervention:

- bortezomib-based chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy alone

Endpunkte:

- efficacy: overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS)
- safety: serious adverse events (SAEs) (grade III-IV peripheral neuropathy, neutropenia, and infection)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Clinical Key, Science Direct, Oxford Journals, and China National Knowledge Internet databases were searched up to 1 May 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale was used to evaluate the methodological quality of the included RCTs, ranging from 0 to 7 points [12]. A high-quality study would have a score of 4 or greater.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 eligible studies met the inclusion criteria of this meta-analysis; Furtado et al. [11], Robak et al. [13], and Wu et al. [14] were RCTs, and William et al. [15] was a prospective cohort trial.

Charakteristika der Population:

First author (year)	Country	Patients and therapy regimens (T/C)	Information regarding patients	Median age (range) [T/C]	Male (%) [T/C]	Stage [T/C]				Elevated LDH [T/C]	Previous therapy [T/C]	Median follow-up time [T/C]	Progression-free survival (p-value) [T/C]	Overall survival (p-value) [T/C]	Study design	Quality score
						I	II	III	IV							
Furtado et al. [11]	UK	B-CHOP (n=23)/CHOP (n=23)	Relapse or progression MCL	69 (48-73) / 71 (50-83)	65/91	0/2	4/1	7/5	12/15	N/A	10/4	34/34 (months)	16.5/8.1 (median months) (p=0.12)	35.6/11.8 (34 months OS) (p=0.01)	Randomized, phase II trial	4 (Jadad)
Robak et al. [13]	28 countries	VR-CAP (n=243)/R-CHOP (n=244)	Newly diagnosed MCL	65 (26-88) / 66 (34-82)	73/75	N/A	12/16	49/42	182/186	88/86	N/A	40/40 (months)	24.7/14.4 (median months) (p<0.001)	NR/56.3 (median months) (p=0.173)	Randomized, phase III trial	5 (Jadad)
Wu et al. [14]	China	B-CHOP (n=19)/CHOP (n=19)	Relapsed elderly MCL	67/69	73.6/63.2	N/A	2/3	3/5	14/11	N/A	19/19	38/38 (months)	N/A	56/29 (60-month OS) (p<0.05)	Randomized, phase III trial	4 (Jadad)
William et al. [15]	USA	V-BEAM (n=23)/BEAM (n=26)	CR1 MCL followed by ASCT	58 (36-71) / 57 (36-74)	74/88	2/1	1/1	3/3	17/21	5/9	23/26	2.79/1.97 (years)	57%/43% (5-year PFS) (p=0.37)	72%/50% (5-year OS) (p=0.74)	Cohort, phase II trial	7 (NOS)

The baseline characteristics, PFS, and OS of clinical trials as shown in the above table had no significant differences between treatment groups and control groups. T/C: treatment group/control group; B-CHOP: Bortezomib, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; CHOP: Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; VR-CAP: Bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone; R-CHOP: Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; V-BEAM: Bortezomib, carmustine, etoposide, cycarabine, melphalan; BEAM: Carmustine, etoposide, cycarabine, melphalan; ASCT: Autologous stem cell transplantation; LDH: Lactate dehydrogenase; PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; Jadad, Jadad composite scale; NOS: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale.

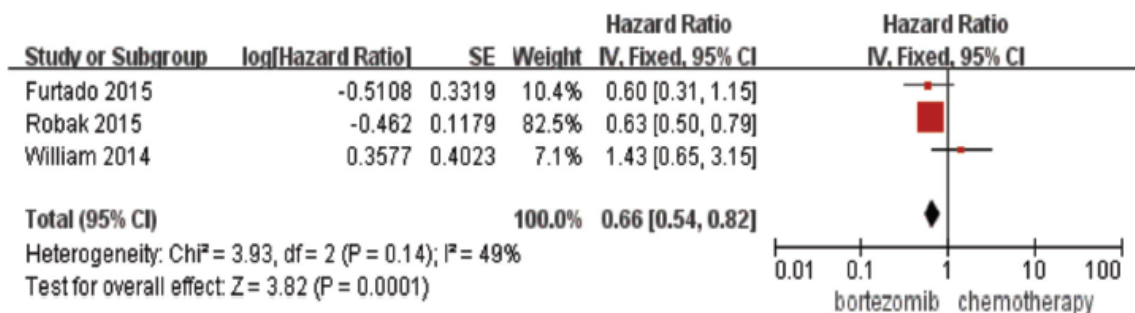
Qualität der Studien:

- RCT with relapsed or progression MCL (Furtado et al.) and with relapsed, elderly MCL (Wu et al.) had a Jadad Score of 4.

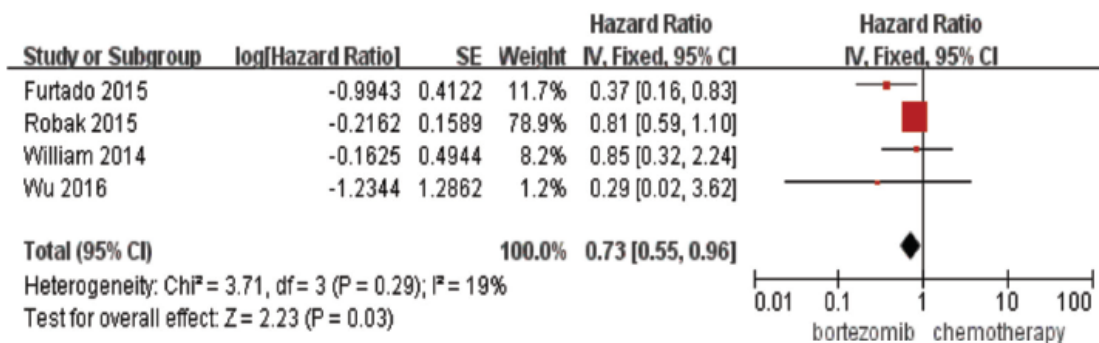
Studienergebnisse:

- A total of 620 patients were enrolled across four studies in our meta-analysis
- PFS [hazard ratio (HR)=0.66, 95% confidence interval (CI)=0.54-0.82; p=0.0001] and OS (HR=0.73, 95% CI=0.55-0.96; p=0.03) of patients with bortezomib-based chemotherapy were better than those of patients with chemotherapy alone, unlike ORR (risk ratio=1.46, 95% CI=0.85-2.49; p=0.17).

Progression-free survival



Overall survival



- SAE: The pooled OR for grade III/IV peripheral neuropathy, grade III/IV neutropenia, and grade III/IV infection was 2.44 (95%CI=1.02-5.83; p=0.04), 2.73 (95% CI=1.80-4.13; p<0.00001), and 1.83 (95% CI=1.15-2.92; p=0.01) respectively. SAEs were increased significantly in combination therapy compared with chemotherapy alone.

Fazit der Autoren

In summary, bortezomib-based regimens for MCL patients were more effective than chemotherapy alone in our analysis, but with more grade III/IV adverse events. Bortezomib-based therapy is more suitable for MCL patients who are either ineligible or not considered for intensive chemotherapy and ASCT.

Kommentare zum Review

MA einer gemischten MCL-Population; 2 von 4 in die MA eingeschlossene Studien schlossen Patienten mit rezidiertem MCL ein. Keine gepoolten Ergebnisse für relevante Population.

Parrott M et al., 2018 [5]

A systematic review of treatments of relapsed/refractory mantle cell lymphoma.

Fragestellung

In the present systematic review, we, evaluated the available evidence for therapeutic options for patients with R/R MCL unsuitable for an intensive treatment approach.

Methodik

Population:

- adult patients with R/R MCL who had received ≥ 1 previous line of therapy and not eligible for intensive treatment or transplantation

Intervention:

- any single agent or combination of agents, including chemotherapy, immunotherapy, immunochemotherapy, targeted agents

Komparator:

- any single agent or agents, as stated

Endpunkte:

- OS,
- PFS,
- ORR
- safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, and the Cochrane Library from January 1994 (MCL was accepted as a separate entity in 1994¹⁴) to May 29, 2016; ongoing trials up to December 24, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs met the inclusion criteria and were included in the present review
- follow-up duration varied, with the shortest median follow-up of 15.9 months and the longest median follow-up of 96 months

Table 1 Trial Design of Included Studies

Investigator	Design	Treatment		MCL Patients (n)		Inclusion Criteria
		ID	Control	ID	Control	
Dreyling et al, ¹⁵ 2016	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 2007	Ibrutinib	Tems	139	141	R/R MCL, >1 previous rituximab-containing therapy, ECOG PS 0-1
Forstpointner et al, ¹⁶ 2004	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 1999	R-FCM	FCM	24	26	R/R MCL (35%), FL (49%), lymphoplasmacytic (11%), other (5%); >1 previous chemotherapy, including HSCT; PS not stated
Forstpointner et al, ¹⁷ 2006	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 1999	Rituximab maintenance	No Tx	24	26	R/R MCL, FL; patients achieving CR or PR on induction R-FCM; PS not stated
Furtado et al, ¹⁸ 2014	Phase II, multicenter, open label, randomized 1:1, ITT, IWG 2007	V-CHOP	CHOP	23	23	R/R MCL, >1 previous therapy, ECOG PS <2
Hess et al, ¹⁹ 2009	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1:1, ITT, IWG 2007	Tems HD vs. LD	IC ^a	HD 54; LD 54	53	R/R MCL, 2-7 previous therapies, must have included an alkylating agent, an anthracycline, and rituximab; ECOG PS <2
Rummel et al, ²⁰ 2016	Phase III, multicenter, open label, randomized 1:1, per protocol analyses; response criteria not stated	B-R	F-R	24	23	R/R MCL (21%), FL (51%), MZL (8%), WM (11%), unclassified (9%), >1 previous therapy, WHO PS 0-2
Tmeny et al, ²¹ 2016	Phase II, multicenter, open label, randomized 2:1, ITT, IWG 2007	Lenalidomide	IC ^a	170	84	R/R MCL, >1 previous combination chemotherapy with an alkylating agent plus >1 of anthracycline, cytarabine, or fludarabine with or without rituximab; ECOG PS 0-2

Abbreviations: B-R — bendamustine, rituximab; CHOP — cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; CR — complete response; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; FCM — fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; FL — follicular lymphoma; F-R — fludarabine, rituximab; HSCT — hematopoietic stem cell transplantation; IC — investigator's choice chemotherapy; ID — investigational drug; ITT — intention-to-treat (analyses); IWG 1999 — international working group response criteria 1999; IWG 2007 — IWG revised response criteria 2007; MCL — mantle cell lymphoma; MZL — marginal zone lymphoma; PR — partial response; PS — performance status; R-FCM — rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone; R/R — relapsed or refractory disease; Tems — temsirolimus; Tx — treatment; V-CHOP — bortezomib plus CHOP; WHO — World Health Organization; WM — Waldenström's macroglobulinemia.

^aRates of 2-3 previous therapies versus 4-7 previous therapies.

Charakteristika der Population:

Investigator	Median Age (y)		Median Time from Original Diagnosis to Randomization (mo)		Blastoid vs. Classic Histologic Type (%)		Low vs. Med vs. High sMIPi (%)		Relapsed vs. Refractory (%)		Previous Lines of Therapy 1-2 vs. >2 (%)	
	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C	ID	C
Dreyling et al. ¹⁵ 2016; Ibr vs. Tems	67	68	38.9	46.23	12 vs. 88	12 vs. 88	32 vs. 47 vs. 22	30 vs. 48 vs. 21	74 vs. 26	67 vs. 33	68 vs. 32	66 vs. 34
Fostipoinier et al. ¹⁶ 2004; R-FCM vs. FCM	65	63	24 for total population		NS	NS	NS	NS	NS	NS	83 vs. 17 ^a	84 vs. 17 ^a
Fostipoinier et al. ¹⁷ 2006; R-main vs. Obs	63	63	35 for total population		NS	NS	NS	NS	NS	NS	97 vs. 4 ^a	100 vs. 0 ^a
Furtado et al. ¹⁸ 2014; V-CHOP vs. CHOP	69	71	24.7	19.7	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Hess et al. ¹⁹ 2009; Tems vs. IC	HD, 68; LD, 68.5	64.5	HD, 49.6; LD, 47.7	48.5	HD, 0 vs. 85; LD, 17 vs. 65	7 vs. 74	NS	NS	NS	NS	HD 52 vs. 48 ^b ; LD 59 vs. 41 ^b	39 vs. 61 ^b
Rummel et al. ²⁰ 2016; B-R vs. F-R	71.6	69.4	NS	NS	NS	NS	NS	NS	96 vs. 4	95 vs. 5	79.1 vs. 20.8	87 vs. 13
Trnery et al. ²¹ 2016; L vs. IC	68.5	68.5	54 vs. 45 ^c	52 vs. 46 ^c	NS	NS	25 vs. 39 vs. 35 ^d	25 vs. 44 vs. 30 ^d	59 vs. 41	70 vs. 30	73 vs. 26	71 vs. 29

Abbreviations: B-R = bendamustine, rituximab; C = control; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; F-R = flutamide, rituximab, flutamide, prednisolone; HD = high dose; Ibr = ibrutinib; IC = investigator's choice; L = lenalidomide; LD = low dose; NS = not stated; Obs = observation; R-FCM = rituximab, flutamide, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone.

^aPercentage of 1 previous and 2 previous therapies summed for this group.

^bRatio of 2-3 previous therapies versus 4-7 previous therapies.

^cDuration < 3 y versus > 3 y.

^dBoth arms missing data for 2%.

Qualität der Studien:

Figure 2 Risk of Bias Summary. *Assessment of Blinding of Participants and Personnel Was Not Applicable Because All Trials Were Open Label. The Trials Were Listed as Having an Unclear Risk of Bias Owing to the Restrictions of Choice Within the Bias Tool. Green Indicates a Low Risk of Bias; Yellow, an Unclear Risk of Bias; and Red, a High Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Dreyling M 2016	+	+	?	+	+	+	+
Forstpointner R 2004	+	+	?	?	+	+	+
Forstpointner R 2006	+	+	?	?	+	+	+
Furtado M 2015	?	?	?	?	+	-	-
Hess G 2009	?	?	?	+	+	+	+
Rummel M 2016	+	+	?	-	+	+	+
Trneny M 2016	+	+	?	?	+	+	+

Studienergebnisse:

- PFS: All the trials reported an improvement in PFS with the experimental drug, with the difference statistically significant in all, except for 2 of the trials.
- OS: All trials reported an improvement in OS in favour of the experimental arm, although not all the trials were powered to demonstrate a statistically significant difference in OS between the 2 groups

Table 4 Efficacy Outcomes for MCL Patients in Included Trials

Investigator	OA	PFS (mo)			OS (mo)		
		M	HR (95% CI)	P Value	M	HR (95% CI)	P Value
Dreyling et al, ¹⁵ 2016	ITT	14.6 vs. 6.2	0.43 (0.32-0.58)	<.0001	NR ^a vs. 21.3	0.76 (0.53-1.09)	.1324
Forstpointner et al, ¹⁶ 2004	ITT	8 vs. 4	NR ^b	.3887	NR ^a vs. 11 (est)	NR ^b	.0042
Forstpointner et al, ¹⁷ 2006	Initial R-FCM therapy	14 vs. 12 ^c	NR ^b	.049	45% vs. 9% ^d	NR ^b	NR ^b
Furtado et al, ¹⁸ 2014	ITT	16.5 vs. 8.1	0.6 (0.31-1.15)	.12	35.6 vs. 11.8	0.37 (0.16-0.83)	.01
Hess et al, ¹⁹ 2009 ^e	ITT	4.8 vs. 1.9	0.44 (0.25-0.78)	.0009	12.8 vs. 9.7	0.80 (0.50-1.28)	.3519
Rummel et al, ²⁰ 2016	Per protocol	17.6 vs. 4.7	0.45 (0.22-0.76)	.01	35.3 vs. 20.9	NR ^b	NR ^b
Trnieny et al, ²¹ 2016	ITT	8.7 vs. 5.2	0.61 (0.44-0.84)	.004	27.9 vs. 21.2	0.89 (0.62-1.28)	.45

ORR (%)			CR (%)			PR (%)	
ORR	OR (95% CI)	P Value	CR	OR (95% CI)	P Value	PR	OR (95% CI)
72 vs. 40	NR ^b	.0001	19 vs. 1	3.98 (2.38-6.65)	NR ^b	NR ^b	NR ^b
58 vs. 46	NR ^b	.282	29 vs. 0	NR ^b	NR ^b	29 vs. 46	NR ^b
NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b	NR ^b
82.6 vs. 47.8	0.14 (0.3-0.62)	.01	34.8 vs. 21.7	0.52 (0.14-1.93)	.33	47.8 vs. 26.1	0.39 (0.11-1.33)
22 vs. 2	NR ^b	.0019	2 vs. 2	NR ^b	NR ^b	20 vs. 0	NR ^b
70.8 vs. 26.1	NR ^b	NR ^b	37.5 vs. 13	NR ^b	NR ^b	33.3 vs. 13	NR ^b
40 vs. 11	NR ^b	.001	5 vs. 0	NR ^b	NR ^b	35 vs. 11	NR ^b

Fazit der Autoren

The lack of common comparators, differences in baseline characteristics and inclusion and exclusion criteria, and variances in the response criteria used to measure outcomes made comparison of the results difficult. Although the direction of effect for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was in favor of the experimental drug in all trials, the difference in PFS was statistically significant in 5 and OS in 2. None showed statistical significance for both. A noticeable lack of RCTs evaluating treatments for patients with relapsed/ refractory MCL made meaningful comparisons of effectiveness across trials rather difficult. This trend continues, because all, bar 1, of the 85 ongoing trials in this area are single-arm studies. RCTs are required to enable better evaluation of the optimal treatment regimen for this group of patients.

Kommentare zum Review

- Keine gepoolten Ergebnisse.

3.2 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network, 2022 [4] & [3]

NCCN

B-cell lymphomas. NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 3.2022

Fragestellung

B-Cell Lymphomas

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: unklar
- Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durch LL-Panel
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: ja

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

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

All recommendations are considered appropriate.

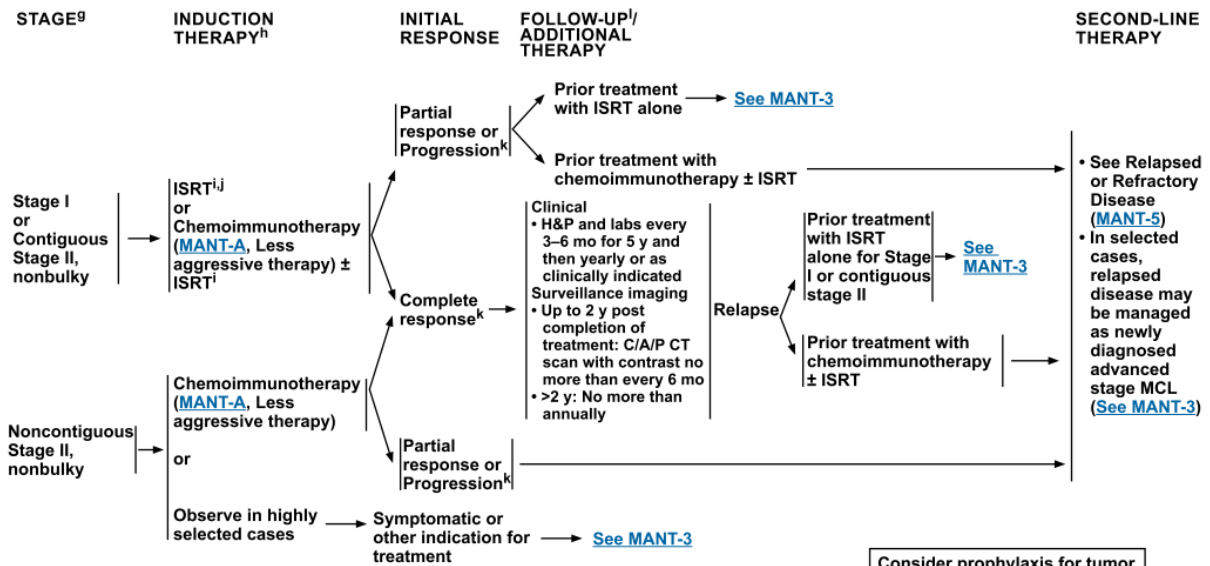
Recommendations



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022 Mantle Cell Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



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

^g Localized presentation is extremely rare.

^h Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.

ⁱ See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^j Leitch HA, et al. Ann Oncol 2003;14:1555-1561.

^k See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).

^l Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

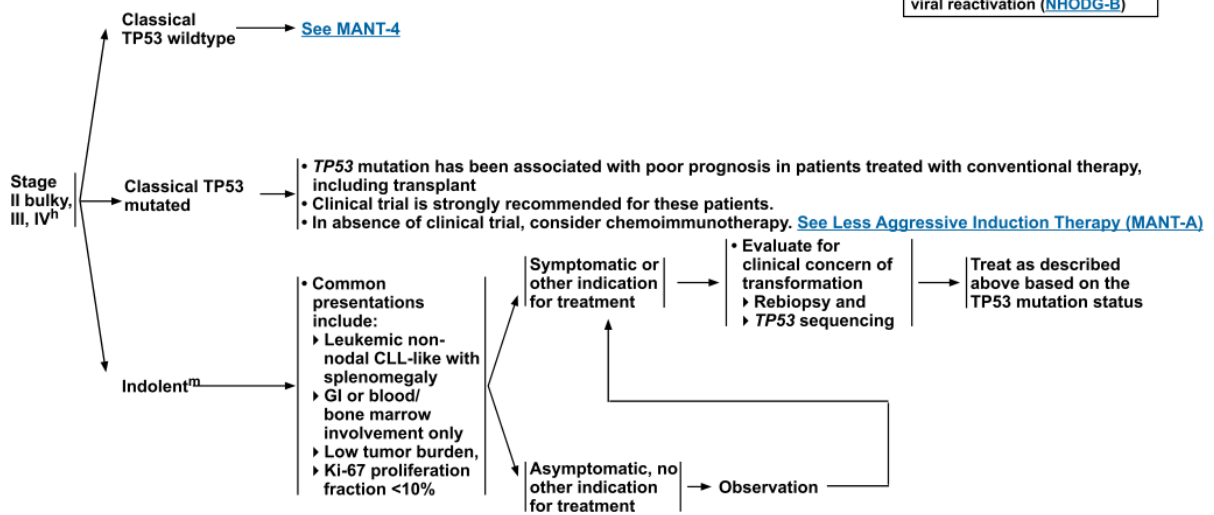
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-2

MANAGEMENT AND FOLLOW-UPⁱ



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

^h Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.

ⁱ Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

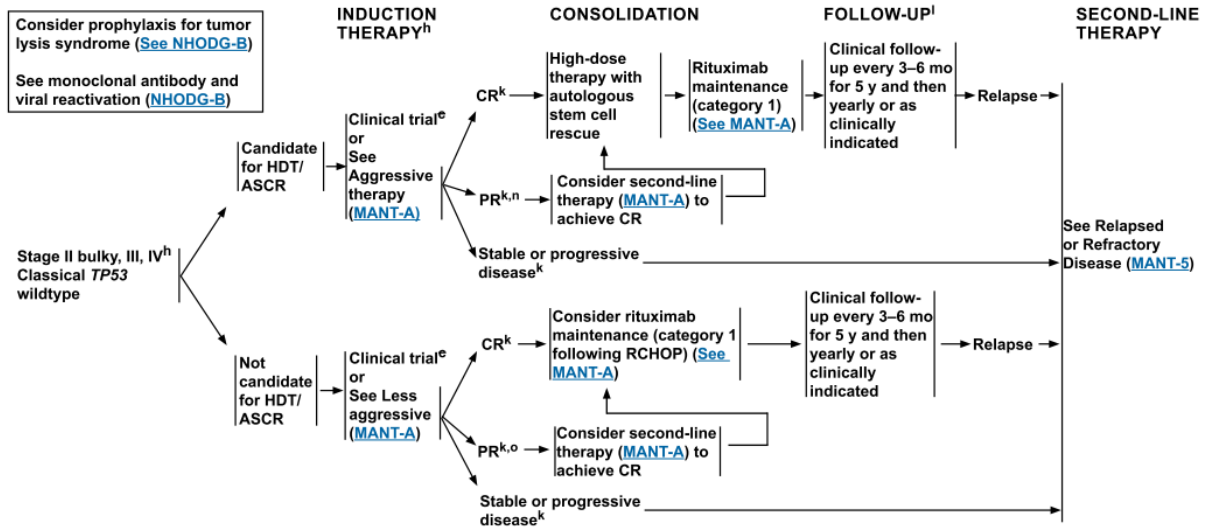
^m Most common biomarker for indolent disease: SOX11- (IGHV mutated).

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-3



^h Early referral for high-dose therapy with stem cell rescue is advisable for planning purposes.

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

^l Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

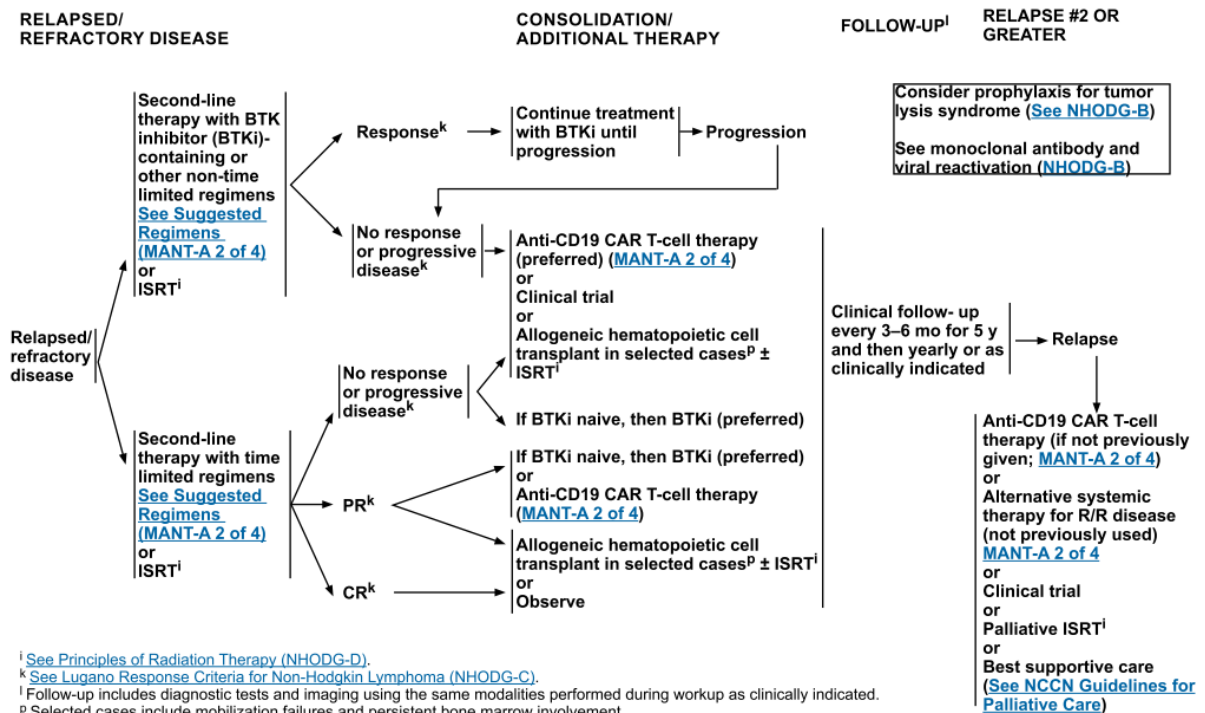
ⁿ Patients who have achieved near CR can proceed to HDT/ASCR. Patients who have achieved minimal PR with substantial disease should be treated as having stable, refractory disease. Patients who have achieved a very good PR may be treated with additional therapy to achieve CR with the goal of proceeding to HDT/ASCR.

^o Patients who have achieved a very good PR or better can be observed or consider rituximab maintenance. Patients who have achieved minimal PR with substantial disease should be treated as having stable, refractory disease.

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

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-4



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

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

^l Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated.

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

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

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MANT-5

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

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY	SECOND-LINE CONSOLIDATION
Preferred regimens (in alphabetical order) • BTK inhibitors^{f,g} ▶ Acalabrutinib^h ▶ Ibrutinib ± rituximab ▶ Zanubrutinib • Lenalidomide + rituximab (if BTK inhibitor is contraindicated) Useful in Certain Circumstances (in alphabetical order) • Bendamustine^{d,i} + rituximab (if not previously given) • Bendamustine^{d,i} + rituximab + cytarabine (RBAC500) (if not previously given) • Bortezomib ± rituximab • RDHA (rituximab, dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) (if not previously given) • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) + rituximab • Ibrutinib^f, lenalidomide, rituximab (category 2B) • Ibrutinib^f + venetoclax • Venetoclax, lenalidomide, rituximab (category 2B) • Venetoclax^f ± rituximab	• Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^j
	THIRD-LINE THERAPY • Brexucabtagene autoleucel^k (only given after chemoimmunotherapy and BTK inhibitor)
	Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

^a See references for regimens [MANT-A 3 of 4](#) and [MANT-A 4 of 4](#).

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

^d In patients intended to receive HDT/ASCR, bendamustine should be used with caution as there are conflicting data regarding ability to collect peripheral progenitor cell collection. 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.

^f See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-F\)](#).

^g Acalabrutinib and zanubrutinib have not been shown to be effective for ibrutinib-refractory mantle cell lymphoma with BTK C481S mutations. Patients with ibrutinib intolerance have been successfully treated with acalabrutinib or zanubrutinib without recurrence of symptoms.

^h The phase 2 ACE-LY-004 study excluded patients treated with Bruton's tyrosine kinase (BTK) or BCL-2 inhibitor and concomitant warfarin or equivalent vitamin K antagonists.

ⁱ 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.

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

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

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**MANT-A
2 OF 4**

AHS, 2019 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma

Zielsetzung/Fragestellung

- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the

relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

LoE/GoR

Table 5. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	- evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias - meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	- small RCTs - phase II RCTs - large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	- prospective cohort studies - post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	- retrospective cohort studies - case-control studies - instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)
V	- studies without a control group - case reports - expert opinions - review articles or narrative reviews - Delphi studies - cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

Table 6. Strength of Recommendations

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

Recommendations

Treatment Relapsed Mantle Cell Lymphoma.

There is no standard treatment for relapsed MCL but there are many options, including chemotherapy and novel agents¹⁹⁰. In general, treatment choice should take into consideration the duration of response to previous treatment.

The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors ibrutinib and acalabrutinib have shown the most promise as a therapeutic agents for relapsed MCL and are the preferred secondline therapy. A phase 3 trial that randomized relapsed or refractory MCL patients who previously received at least one rituximab-containing regimen showed superior PFS using ibrutinib over temsirolimus (mPFS 14.6 vs. 6.2 months, $p < 0.0001$) but no significant advantage in OS¹⁹¹. Acalabrutinib has also been investigated in relapsed/refractory MCL in a Phase 2 study with 12 month PFS and OS of 67% and 87% respectively.¹⁹²

Patients who achieved 12-24 months PFS with previous chemotherapy may do well with a different non cross-resistant chemotherapy regimen (R-bendamustine or R-BAC if previous (R) CHOP, or vice versa^{190, 193, 194}. Other treatment options include bortezomib combined with rituximab +/-chemotherapy^{195, 196}. Maintenance rituximab prolongs PFS

and OS in relapsed MCL¹⁹⁷ but has not been studied in patients that received it after first-line therapy.

Lenalidomide also has efficacy in this setting, particularly in combination with rituximab +/-chemotherapy^{196, 198}.

Allogeneic stem cell transplant has the potential to cure MCL, as is evident from a plateau in the survival curves that is often seen post transplant. Because most patients present over the age of 60 and with multiple comorbidities, allogeneic stem cell transplant is not often offered. It is suggested in relapsed or refractory disease for those patients who are young and fit, even after autologous stem cell transplant.

Several retrospective reviews have looked at the outcomes of allogeneic stem cell transplant in the relapsed/refractory setting. Le Gouill et al. have shown a 2 year EFS of 50%, 2 year OS of 53% and 1- and 2-year transplant related mortality of 22% and 32% respectively¹⁹⁹. Longer term follow up has demonstrated 6 year PFS and OS rates of 46% and 53%, respectively confirming the plateau in response that is often seen to allogeneic stem cell transplantation²⁰⁰. Response to chemotherapy has consistently been shown to predict both success of allogeneic stem cell transplant and transplant related mortality, with the best outcomes in those who have achieved a CR or CRu. Chronic GVHD has been shown in retrospective reviews to reduce the risk of relapse and DLI has been shown to salvage some patient who relapse or progress post allogeneic stem cell transplant, suggesting a graft-versus-tumour effect in MCL. Reduced intensity Allo SCT in the MCL setting has also been looked at retrospectively with 5 year PFS and OS rates of 14% and 37% respectively, and 1 year non relapse mortality of 18%²⁰¹. Ibrutinib bridging prior to allogeneic SCT has recently been shown to improve transplant outcomes, with 2 year PFS 76% and 2-year OS 86% in one published series²⁰².

The Calgary experience suggests no difference in OS or PFS when allogeneic vs. autologous stem cell transplantation are used in front-line therapy however, in the relapsed/refractory setting, allogeneic stem cell transplantation appears to offer superior OS and PFS.

Allogeneic SCT for Mantle Cell Lymphoma should be offered if the following conditions are met:

- 1) Chemosensitive disease (PR/CR to most recent chemotherapy or disease control with BTKi)
- 2) ECOG 0-2
- 3) Disease status first remission to 2nd relapse:
 - a. First remission only if: TP53-mutated, blastoid variant, or high risk MIPI (full myeloablative conditioning).
 - b. Relapsed MCL (1st or 2nd relapse only):
 - i. >1year following ASCT (reduced intensity conditioning for alloSCT if prior ASCT)
 - ii. If no prior ASCT (full myeloablative conditioning pre-AlloSCT)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2022) am 16.05.2022

#	Suchfrage
1	[mh ^"Lymphoma, Non-Hodgkin"]
2	[mh "Lymphoma, Mantle-Cell"]
3	(((mantle NEXT cell) OR mcl) AND lymphom*):ti,ab,kw
4	(((non NEXT hodgkin*) OR nonhodgkin*) AND lymphom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from May 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 16.05.2022

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, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
3	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
4	(((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) 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]

#	Suchfrage
	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]))))))))
7	(#6) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 16.05.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Lymphoma, Non-Hodgkin [mh:noexp]
2	(((non hodgkin*[tiab]) OR nonhodgkin*[tiab]) OR nhl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
3	"Lymphoma, Mantle-Cell"[mh]
4	((mantle cell[tiab]) OR mcl[tiab]) AND lymphom*[tiab]
5	"Lymphoma, B-Cell"[Mesh:noexp]
6	(b-cell[Title/Abstract]) AND ((lymphom*[Title/Abstract]) OR malignanc*[Title/Abstract])
7	Lymphoma*[ti]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.05.2022

- 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. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2019. [Zugriff: 17.05.2022]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002 V16). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Li SJ, Hao J, Mao Y, Si YL.** Effects of the proteasome inhibitor bortezomib in combination with chemotherapy for the treatment of mantle cell lymphoma: a meta-analysis. *Turk J Haematol* 2020;37(1):13-19.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphoma: NCCN evidence blocks; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 17.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-cell lymphomas; version 3.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 17.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
5. **Parrott M, Rule S, Kelleher M, Wilson J.** A systematic review of treatments of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(1):13-25.e16.

-
- [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.2016.01.021>

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-189-z

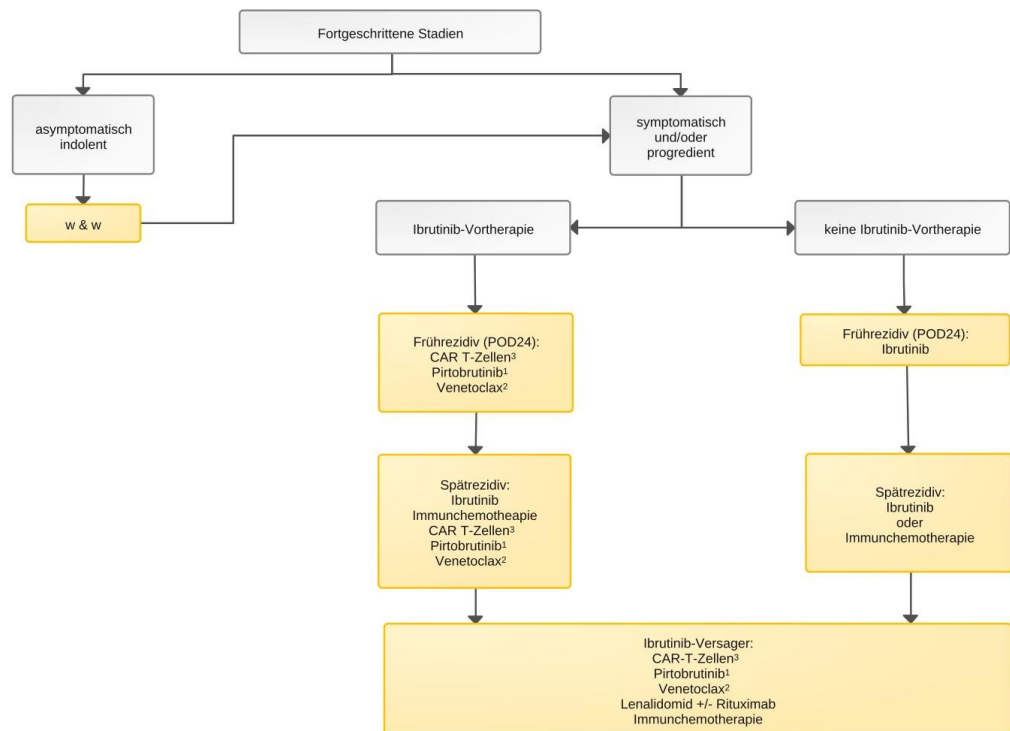
Verfasser	
Institution	
Sachverständige	
Datum	22. September 2023

Indikation
Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vorthherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Das Mantelzell-Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert. Es zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Patientinnen und Patienten (Pat.) einen aggressiven Verlauf. Bei Pat. mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom besteht ein großer, ungedeckter therapeutischer Bedarf. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung klinischer und biologischer Faktoren und dem Krankheitsverlauf. Optionen umfassen - CAR-T-Zellen (Brexucabtagen Autoleucel) - Allogene Stammzelltransplantation - Lenalidomid - Temsirolimus - Weitere zielgerichtete Therapien (nicht zugelassen, bzw. Off-Label-Use): Pirtobrutinib, Venetoclax - Erneute Immunchemotherapie, ggf. in Kombination mit Bortezomib

Stand des Wissens

Die Prognose von Pat. mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom ist ungünstig [1, 2]. Empfehlungen nach Vortherapie mit einem BTK-Inhibitor sind in der Abbildung dargestellt [1].

Therapiealgorithmus Rezidiv, Progress oder Refraktärität



Legende:

w&w – abwarten (watch & wait); POD24 – Krankheitsprogression innerhalb von 2 Jahren.

¹Zulassung im Sommer 2023 erwartet,

²off label,

³eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Patienten in der Regel erst nach CAR-T-Zellen diskutiert werden.

Bei Rezidiven nach einem BTK-Inhibitor (BTKi) ist häufig ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Bei der Auswahl der bestgeeigneten Therapie sind insbesondere der Krankheitsverlauf, Ansprechen und Verträglichkeit von Vortherapien, Komorbiditäten und die Ziele der Pat. zu berücksichtigen. Die zur Verfügung stehenden Optionen können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- CAR-T-Zell-Therapie: Die Therapie mit Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®) erzielt in diesem Patientengut lange anhaltende Remissionen [3].
- Bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid einer Chemotherapie überlegen [4]. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [5]. Allerdings sind die Ansprechraten nach einer BTKi-Therapie moderat.
- Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [6]. Ggf. kann eine Kombination z.B. mit Bendamustin-Rituximab erwogen werden [7].

- Bei Hochrisikopat. (TP53-Alteration, Ki67>30%, blastoides MCL) ist unter einem BTK-Inhibitor nur eine kurzzeitige Remission zu erwarten, eine allogene Transplantation sollte bei jüngeren Pat. in der Regel nach CAR-T-Zellen diskutiert werden [8].
- Bei älteren Pat. kann (das für MCL nicht zugelassene) Venetoclax in bis zur Hälfte der Fälle eine Remission erzielen [9], allerdings ist die Ansprechdauer begrenzt.
- Pirtobrutinib erzielt z.T. langanhaltende Remissionen in ca. der Hälfte der BTKi-Versager [10]. Pirtobrutinib ist von der EMA nicht zugelassen, ein positives CHMP-Votum liegt vor.
- Der Proteasomeninhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je kann nach Vortherapie das VR-CAP-Regime oder R-HAD-Bortezomib diskutiert werden [11, 12].

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?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@guideline/html/index.html>
2. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al.: Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study [published online ahead of print, 2020 Aug 11] [published correction appears in Leukemia. 2021 Jan 22]. Leukemia 2020;10.1038/s41375-020-01013-3. [DOI:10.1038/s41375-020-01013-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01013-3)
3. Wang M, Munoz J, Goy A, et al.: KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2020;382(14):1331-1342. [DOI:10.1056/NEJMoa1914347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347)
4. Trneny M, Lamy T, Walewski J et al.: Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol 17:319-331, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00559-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00559-8)
5. Ruan J, Martin P, Shah B et al.: Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 373: 1835–1844, 2015. [DOI:10.1056/NEJMoa1505237](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505237)
6. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, et al.: Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with Temsirolimus compared with investigator's choice therapy. J Clin Oncol 27:3822-3829. 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.20.7977](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7977)
7. Hess G, Wagner K, Keller U, et al.: Final Results of a Phase I/II Trial of the Combination Bendamustine and Rituximab With Temsirolimus (BeRT) in Relapsed Mantle Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma. Hemasphere 4:e398, 2020. [DOI:10.1097/HS9.0000000000000398](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000398)
8. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, et al.: ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. Bone Marrow Transplant 27:720-728, 2021. [DOI:10.1016/j.jtct.2021.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.001)

9. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al.: Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 104:e68-e71, 2019. [DOI:10.3324/haematol.2018.198812](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.198812)
10. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al.: Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 397:892-901, 2021. [DOI:10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5)
11. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, et al.: Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 20:520-525, 2009. [DOI:10.1093/annonc/mdn656](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn656)
12. Dreyling M, Hoster E, Bouabdallah K, et al.: R-High Dose Cytarabine/Dexamethasone (R-HAD) Plus Bortezomib Is Superior to R-HAD Only in Relapsed Mantle Cell Lymphoma: A Randomized Phase 3 Trial of the European MCL Network, ASH Meeting 2021. Abstract #383

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

Verfahrens-Nr.: 2023-B-189-z

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	5. September 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung des Mantelzelllymphoms (MCL) bei Erwachsenen, welche mindestens eine Vorthherapie mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor erhalten haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Das Rezidiv eines Mantelzell-Lymphoms nach Erstlinientherapie ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet; häufig ist ein aggressiver Verlauf zu beobachten. Die Behandlung hängt zum einen davon ab, ob es sich um ein Frührezidiv, das heißt um eine Krankheitsprogression innerhalb von zwei Jahren nach Abschluss der ersten Behandlung handelt, und ob eine Vorthherapie mit Ibrutinib durchgeführt wurde oder nicht. Es sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass die Erstlinienbehandlung des Mantelzell-Lymphoms mit Ibrutinib in der Fachinformation nicht als Anwendungsgebiet aufgeführt ist. Ibrutinib ist zugelassen bei rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom. Dessen ungeachtet: Sollte die Erstlinientherapie Ibrutinib nicht enthalten haben, so kommt sowohl im Früh- als auch im Spätrezidiv Ibrutinib zum Einsatz. Sollte im Falle eines Spätrezidives eine Immunchemotherapie geplant sein, so hängt diese von der vorangegangenen Behandlung ab. Zur Wahl stehen die Gabe von R-CHOP oder Bendamustin/Rituximab oder R-DHAP, jeweils abhängig vom Gesamtzustand des Patienten und der vorangegangenen Therapie. Auch hier muss angemerkt werden, dass Rituximab für die Behandlung unter anderem von follikulären Lymphomen, diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen oder einer chronischen lymphatischen Leukämie zugelassen ist, jedoch umfasst die in der Fachinformation angegebene Zulassung nicht die Behandlung des Mantelzell-Lymphoms, weder in der Erstlinien- noch in der Folgebehandlung oder als Erhaltungstherapie. Die Gabe von Rituximab zur Behandlung eines Mantelzell-Lymphoms, gleich in welchem Stadium der Erkrankung, stellt somit immer formal einen Off-Label-Use dar.

Weil aber Rituximab in randomisierten Phase-3-Studien, gegeben als Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation oder nach Immunchemotherapie, sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie und das ereignisfreie Überleben signifikant verlängern konnte (1, 2), wäre es nicht zu rechtfertigen, diesen therapeutischen Vorteil den Patienten nach der Erstlinientherapie vorzuenthalten.

Als weitere Therapieoption kommt die Gabe von Lenalidomid in Kombination mit Rituximab („R-Quadrat“) in Betracht. Erneut ist hier Rituximab „off-label“, führt jedoch zu höheren Ansprechraten als die alleinige Gabe von Lenalidomid (3, 4). Auch andere chemotherapiehaltige Optionen (DHA = Dexamethason, Cytarabin + ein Platinderivat; Gemcitabin + Oxaliplatin) werden immer in Kombination mit Rituximab gegeben (5, 6).

Insgesamt kommt daher einer Rituximab-haltigen Immunchemotherapie ein hoher Stellenwert zu, da die oft älteren Patienten intensivere Therapieformen mit autologer Stammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie oder Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie häufig nicht erhalten können.

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?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Siehe oben.

Referenzliste:

1. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. J Clin Oncol 2020; 38(3):248–56. doi: 10.1200/JCO.19.01294.
2. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377(13):1250–60. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.
3. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol 2012; 13(7):716–23. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0.
4. Ruan J, Martin P, Shah B, Schuster SJ, Smith SM, Furman RR et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2015; 373(19):1835–44. doi: 10.1056/NEJMoa1505237.
5. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL et al. B-Cell Lymphomas: Version 5.2023; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®); 7.7.2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
6. Dreyling M, Buske C, Cairoli A, Heß G, Hoster E, Mey U et al. Mantelzell-Lymphom: Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.