

**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: 2025-B-065-z Acalabrutinib

Stand: April 2025

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

Acalabrutinib

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms]

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: - Brexucabtagen autoleucel (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:	
Acalabrutinib L01EL02 Calquence	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) not previously treated with a BTK inhibitor. <i>Inoffizielle Übersetzung:</i> Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL) indiziert, die keine Vorbehandlung mit einem BTK-Inhibitor erhalten haben.
Mantelzelllymphom	
Ibrutinib L01XE27 IMBRUVICA	IMBRUVICA als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem 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 rezidiviertem und/ oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL), (siehe Abschnitt 5.1).
Non-Hodgkin-Lymphom (der B-Zell-Reihe)	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Carmustin	Carmustin ist als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01AD01	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.
Prednison H02AB07 generisch	<u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie/Onkologie [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
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 [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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: 2024-B-245 (Acalabrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Oktober 2024

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	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	10
Referenzen	13

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Erwachsene mit Mantelzell-Lymphom (MCL), die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.

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 *Mantelzell-Lymphom* 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 11.05.2022 durchgeführt, die folgenden am 22.11.2023 und 11.06.2024. 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 954 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, wurde eine Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Eyre TA et al., 2024 [1].

British Society for Haematology

Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

- Auswahl des Gremiums und Patientenbeteiligung unklar.
- Interessenkonflikte wurden abgefragt, sind aber nur auf Nachfrage einsehbar.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, 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:

- PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane databases and Web of Science were searched up to 02/2023

LoE und GoR

- The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) nomenclature was used to evaluate the levels of evidence and to assess the strength of recommendations.

Empfehlungen

Management at first relapse

RECOMMENDATIONS

- Patients relapsing after first-line immunochemotherapy should be offered a covalent BTKi (1A).
- Offer ibrutinib monotherapy as an approved and reimbursed standard of care option in the United Kingdom at first relapse (1B).
- Where the choice of ibrutinib, acalabrutinib or zanubrutinib is available, treatment should be individualized based on the specific toxicity profile of each agent (1B).
- Where a covalent BTKi has been used in first line as continuous therapy, consider clinical trials or immunochemotherapy at first relapse (2B).

Hintergrund

For patients relapsing after first-line immunochemotherapy, the routine use of a cBTKi is established in clinical practice and real-world data have linked this development with improved outcomes, particularly in older patients.^{89,90}

When patients are considered candidates for future cellular therapies, it is recommended that risk profile is assessed before starting second-line treatment. This should ideally include a re-biopsy for

histopathological subtyping, assessment of TP53 mutation status and Ki-67%. Around a third of patients do not respond to second-line cBTKi and prognosis for this group is very poor.^{91,92} High-risk patients should be discussed with a CAR-T centre and early response assessment is recommended to minimise delay to next therapy (full details in the recent BSH Addendum⁹³). Where possible, high-risk patients should be prioritised for clinical trials. Early progression of disease (POD) following first-line treatment is associated with worse outcomes on second-line cBTKi as a continuum; that is POD within 6 months < POD within 24 months < no POD.^{24,94} This recent data suggest survival outcomes for patients on a second-line cBTKi can be modelled according to a simple clinical model incorporating POD, Ki-67% and MIPI at diagnosis (the '2L BTKi MIPI').

The 2 L BTKi MIPI identifies three groups with distinct 2-year PFS², including high risk (14%), intermediate risk (50%) and low risk (64%). Time to POD, Ki-67 and MIPI are associated with survival outcomes in patients with R/R MCL receiving 2 L BTKis. Simple clinical models incorporating these variables may assist in planning for alternative therapies such as CAR T-cell therapy, allogeneic stem cell transplantation or novel agents with alternative mechanisms of action.

The oral cBTKis acalabrutinib and zanubrutinib have US Food and Drug Administration (FDA) approval and ibrutinib has Medicines and Healthcare products Regulatory Agency and European Medicines Agency (EMA) approval for use in relapsed, refractory (R/R) MCL⁹⁵ (Table 3). First-in-class ibrutinib demonstrated high response rates in a multiply relapsed cohort in a phase II study (ORR 68%, CR 21%),⁹⁶ and in a randomised controlled trial, displayed superior PFS compared to temsirolimus (median PFS 14.6 months vs. 6.2 months; HR 0.43; $p < 0.0001$).⁹⁷ A pooled trial analysis observed improved median PFS in patients receiving ibrutinib at first relapse, compared to later relapse (median PFS 25.4 months vs. 10.3 months), supporting earlier use in the treatment algorithm.^{98,99} The addition of rituximab to ibrutinib has also been assessed in a small phase II study.¹⁰⁰ Response rates appear improved (ORR 88%, CR 44%), but the application of these findings are limited by the small proportion of high-risk patients included.

Approval for the second-generation cBTKis acalabrutinib and zanubrutinib in R/R MCL is based the results of phase II studies. Acalabrutinib achieved ORR 81% and CR 40% with a median PFS of 22 months.¹⁰¹ Zanubrutinib achieved ORR 84% and CR 68.6% with a median PFS of 33 months.¹⁰² No randomised studies to date have compared the efficacy and tolerability of the cBTKis in R/R MCL. Given the differences in patient characteristics and the methods of response assessment across studies, it is unclear whether differences observed in ORR and CR rates are significant. Although not directly comparable with MCL, randomised studies in chronic lymphocytic leukaemia and Waldenström macroglobulinaemia comparing outcomes of ibrutinib to acalabrutinib or zanubrutinib observed improved toxicity profile for the second-generation cBTKis, with reduced rates of atrial fibrillation, hypertension and bleeding.^{103–105} At present, ibrutinib is the only cBTKi approved by the EMA.

In recent years, clinical trials and early access schemes have provided access to first-line cBTKi therapy but routine access is not currently available. Management of first relapse in this setting following a first-line cBTKi is not established but options include the use of standard immunochemotherapy. Both rituximab plus bendamustine (R-B) and R-BAC have demonstrated high response rates in phase II studies in non-cBTKi exposed R/R MCL patients,^{106,107} and bortezomib-CHOP demonstrated superiority over CHOP in cBTKi-naïve MCL patients at first relapse. In a phase II study, lenalidomide-rituximab demonstrated a median PFS of 11.1 months in a cBTKi-naïve R/R MCL cohort and appears superior to lenalidomide monotherapy.^{108,109} Neither bortezomib-CHOP nor lenalidomide-rituximab are reimbursed in the United Kingdom at present.

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy

RECOMMENDATIONS

- Eligible MCL patients who are relapsed or refractory (including stable disease) after anti-CD20 antibody-containing immunochemotherapy and BTKi should be offered Brexu-cel (1A).

- Potential candidates for future CAR-T treatment should be risk assessed at first relapse prior to initiation of a BTKi. All high-risk cases should be discussed with a CAR T-cell centre. High risk includes: blastoid/pleomorphic morphology, Ki67% >50, TP53 mutation, highrisk sMIPI, bulk >5 cm or POD24 (1B).
- Assessment pre-BTKi in potential candidates should include CT re-staging, sMIPI score with blood/tissue biopsy to establish morphology, Ki67% and TP53 mutation status (if feasible) (1B).
- High-risk patients starting ibrutinib should have CT or PET-CT re-staging within 8–12 weeks (earlier if concern). Lack of early response with stable or progressive disease on ibrutinib should prompt an urgent referral to a CAR T-cell centre (1B).

Hintergrund

Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel), an autologous CD19-targeting CAR T-cell therapy, has been granted conditional marketing authorisation by the EMA for R/R MCL after ≥2 lines of therapy, including a cBTKi. The ZUMA-2 study reported impressive initial responses (ORR 93% and CR 67%) with 37% of evaluable patients in ongoing response at a median follow-up of 35.6 months.^{111,112} Significant ≥ grade 3 adverse events included cytokine release syndrome (15%), neurological events (31%) and infection (32%).

After approval by NICE in February 2021, each application for treatment in England and Wales is reviewed by the National CAR T Clinical Panel (NCCP) using uniform eligibility criteria (Table 4). A similar system exists in Scotland. Early real-world UK experience of brexu-cel at third line suggests that efficacy and safety outcomes for those reaching infusion are comparable with ZUMA-2. However, prospective intention-to-treat (ITT) analysis highlights the challenge of disease control at cBTKi failure with a significant drop-out between NCCP approval and T-cell harvest and/or infusion.¹¹³ Our guidance proposes a risk-based surveillance strategy for potential CAR-T candidates at first relapse, with the goal of identifying those at high risk of early ibrutinib failure^{91,97,98,114} and capturing early refractory or progressive disease (PD) in such patients (Figure 1).⁹³

High-risk patients should be discussed with a CAR T-cell centre at first relapse and followed closely: at least 4-weekly face-to-face appointments in the first 3 months. Patients with significant constitutional symptoms showing no improvement after 4 weeks of ibrutinib should be considered for early re-imaging. All high-risk patients should have first imaging response assessment as early as 8 weeks but no later than 12 weeks. Best response of stable disease after 8 weeks of ibrutinib or any PD should prompt an urgent referral to a CAR T-cell centre (Figure 1). Earlier referral at the first sign of ibrutinib failure may mitigate some risk of drop-out, improving the accessibility of CAR T-cell therapy to such patients. Abrupt cessation of ibrutinib at this stage should be avoided due to risk of tumour flare.¹¹⁵ Stabilisation of disease may be required prior to T-cell harvest and where possible, bendamustine should be avoided due to its potential impact on T-cell fitness.¹¹⁶

Bridging therapy (BT) is defined as any lymphoma-directed treatment delivered between T-cell harvest and lymphodepletion and may consist of chemoimmunotherapy such as R-BAC,¹¹⁷ radiotherapy or other targeted therapies such as non-covalent BTKis (ncBTKis) and venetoclax (alone or in combination), although these are unlicensed targeted agents in the United Kingdom. BT practice varies widely, reflective of heterogeneous patient groups, lack of published data, physician preference and geographical variation in cell turnaround times and access to novel therapies. Some retrospective analyses suggest inferior CAR-T outcomes in high-grade B-NHL patients receiving BT but also demonstrate an association between the use of BT and high-risk disease features.^{118,119} With the goal of achieving disease control and maintaining ECOG PS prior to cell infusion, UK practice favours BT, administered to 87% of patients with high-grade B-NHL after T-cell harvest, where a CR/PR to BT conferred a 42% reduction in PD and death following infusion.¹²⁰ Likewise, markers of high-grade B-NHL activity, 3+ extra-nodal sites and inferior ECOG PS correlate with inferior survival and immediate CAR T-related toxicity post-infusion.^{120–124}

Extrapolating this experience to MCL, adequate disease control may be critical to improve the drop-out rate but also to optimise the chances of durable remission and improve tolerability of brexu-

cel. In real-world practice, the vast majority of MCL patients are receiving BT with poor ORRs of 22%–33%,^{113,125,126} highlighting the need for more effective bridging strategies.

Strong predictors of long-term durable remission post CAR T-cell therapy in MCL are incompletely explored. Overall initial responses in high-risk disease appeared comparable in ZUMA-2 but small numbers preclude valid conclusions. Real-world reporting, enriched for patients with poor prognostic features, has demonstrated inferior PFS for those with high-risk disease such as high-risk sMIPI score, Ki-67 $\geq 50\%$, TP53 aberrations, complex karyotype and blastoid/pleomorphic morphology.^{113,125,126}

The largest reported real-world dataset (n = 168) found age ≥ 65 years, ECOG PS ≥ 2 high-risk sMIPI, blastoid/pleomorphic morphology, bulky disease and bridging were associated with grade ≥ 3 ICANS¹²⁶ which remains the most significant immediate risk. Further, 20% of patients required intensive care for a median of 3 days (range 1–12), 11% required vasopressors, 3% mechanical ventilation and 2% dialysis. Of note, NRM was 9.1% at 1 year, primarily because of infections. Consideration of tolerance of such toxicities are important in selecting an appropriate patient. Nonetheless, the 12-month duration of response (DOR) and PFS of 65% and 59%, respectively, appear comparable to ZUMA-2.^{111,112,126} Clinical studies exploring CAR-T products with a more favourable toxicity profile may also be considered.

Monitoring for late effects after CAR T-cell therapy should be in accordance with EBMT guidance,¹²⁷ with a particular focus on delayed cytopenia and infection. At Month 3 post brexucel, persistent anaemia, thrombocytopenia and neutropenia was noted in 5%, 11% and 18% respectively.¹²⁵ Infection prophylaxis (anti-viral and anti-pneumocystis) is recommended for at least 1 year and until CD4 count $>0.2 \times 10^9/L$.¹²⁶ Immunoglobulin replacement therapy is considered in select patients with secondary hypogammaglobulinaemia and repeated bacterial infections. Despite the lack of evidence and the high likelihood of lower responses, vaccination post-CAR-T may reduce the risk and severity of late infection.¹²⁶

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2024)
am 11.06.2024

#	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 Jun 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 11.06.2024

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, 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 (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

#	Suchfrage
	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])
7	(#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 11.06.2024

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	"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 (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])
7	(#6) AND ("2019/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchfrage
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.06.2024

- 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. **Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al.** Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: a British Society for Haematology guideline. Br J Haematol 2024;204(1):108-126.
-
- [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.: 2024-B-245

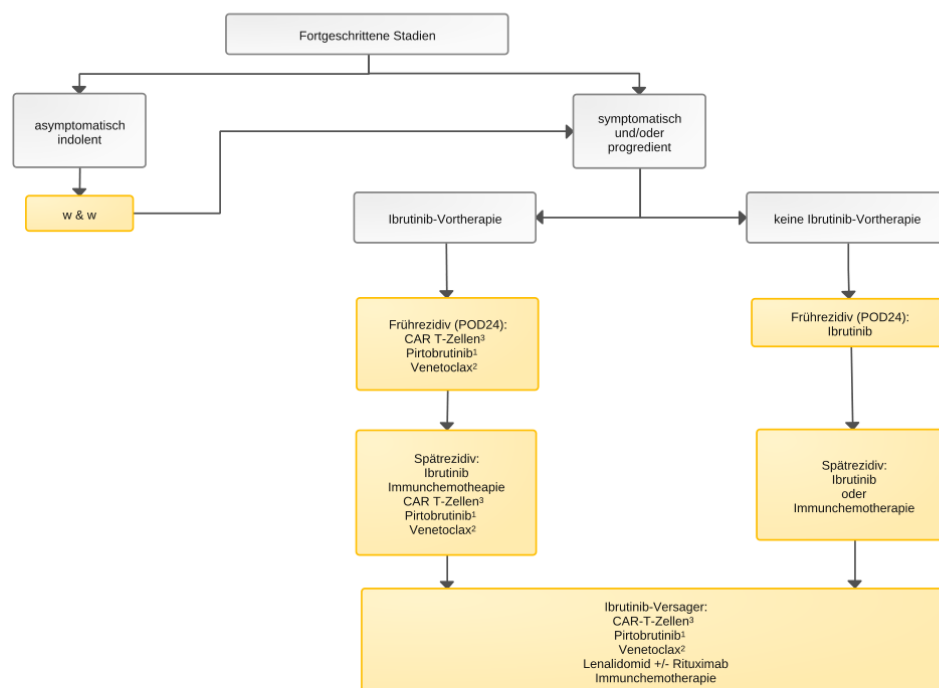
Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	22. November 2024

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL), die mindestens eine Vorbehandlung 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> Die Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom (rrMCL) hat sich in den letzten Jahren geändert. Sie richtet sich vor allem nach der Art und dem Ansprechen auf die Erstlinientherapie. Empfohlen wird: - Nach Ibrutinib-Vorthherapie: - Frührezidiv: CAR-T Zellen, Pirtobrutinib oder Venetoclax - Spätrezidiv: Ibrutinib, Immunchemotherapie, CAR-T Zellen, Lenalidomid + Rituximab - Keine Ibrutinib-Vorthherapie: - In der Regel: Ibrutinib - In Einzelfällen: Immunchemotherapie
<u>Fragestellung</u> Der Stellenwert von Venetoclax wird aktuell angesichts der fehlenden Zulassung und neuer Daten bei Pat. mit Spätrezidiv derzeit kritisch diskutiert.
<u>Stand des Wissens</u> Das Mantelzell - Lymphom wird histologisch als indolentes (zytisches) Lymphom klassifiziert, zeigt einen heterogenen, bei einem Teil der Pat. einen aggressiven Verlauf [1]. Pathognomonisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit konsekutiver Überexpression von Cyclin-D1.

Die große Mehrzahl der Pat. wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Die Prognose kann mittels des klinischen MCL International Prognostic Index (MIPI) [2] bzw. etablierter biologischer Faktoren (blastische Variante, Ki-67, p53-Alteration (Mutationen in PCR oder NGS, Überexpression in der Immunhistochemie) abgeschätzt werden.

Die Erstlinientherapie hat sich im letzten Jahr geändert. Das beeinflusst auch die Therapie beim rrMCL. Der aktuell empfohlene Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 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.

Die den Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Speziell bei Frührezidiven (POD 24) scheint Ibrutinib einer erneuten Chemotherapie überlegen zu sein [3, 4]. Zu beachten ist die Therapiesequenz, wenn eine CAR-T-Zell-Therapie perspektivisch in Frage kommt.
- Auch im Rezidiv ist Ibrutinib die erste Empfehlung [5]. Eine Immunchemotherapie ist ebenfalls eine Option, rückt aber insbesondere im Rezidiv nach intensiver Chemotherapie an die zweite Stelle.
- Nach Versagen der Therapie mit einem BTK-Inhibitor (BTKi) ist die CAR-T-Zell-Therapie mit KTE X19 (Tecartus®) eine effektive Option bei dafür geeigneten Pat. [6].
- Pirtobrutinib erzielt z.T. langanhaltende Remissionen in ca. der Hälfte der BTKi-Versager [7, 8].

- Weitere wirksame, aber ggf. nicht spezifisch für das rrMCL zugelassene Optionen sind: - Venetoclax: Bei älteren Pat. kann Venetoclax in bis zur Hälfte der Fälle eine Remission erzielen [9], allerdings ist die Ansprechdauer begrenzt. Der Einsatz erfolgt im Off-Label-Use, eine Zulassung wurde bisher nicht beantragt. - Lenalidomid ± Rituximab: Bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist Lenalidomid ebenfalls einer Chemotherapie überlegen [10], allerdings sind die Ergebnisse einer BTK-Inhibitorthherapie unterlegen, zudem sind die Ansprechraten nach einer BTKi-Therapie moderat. Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [11]. - Bortezomib: Der Proteasom-inhibitor Bortezomib erzielt in der Monotherapie ebenfalls nur kurze Remissionen, je nach Vorthherapie kann das VR-CAP-Regime oder R-HAD-Bortezomib diskutiert werden [12, 13]. Bortezomib ist für nicht vorbehandelte Mantelzell-Lymphom zugelassen. - Temsirolimus: Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus erzielt bei Pat. mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur eine kurze Remissionsdauer (Median 2,9 Monate) [14]. Allerdings liegen wenige Ergebnisse nach einer BTK-Therapie vor. Temsirolimus ist in für die Therapie des rrMCL zugelassen. - Glofitamab: In frühen Studien erzielte der bispezifische Antikörper Glofitamab in Kombination mit Obinutuzumab in der Mehrheit der BTKi-Versager Remissionen [15].
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. Entscheidende Kriterien sind die Art der Vorthherapie und die Zeit bis zum Progress (POD 24).

Referenzliste:

1. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
2. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.: A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 111:558-565, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-095331](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331)
3. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M et al.: Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 387:770-778, 2016. [DOI:10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
4. 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. Leukemia 35:787-795, 2021. [DOI:10.1038/s41375-020-01013-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01013-3)
5. Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I et al.: Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study“. Blood 144:1001-1009, 2024. DOI: [10.1182/blood.2023023525](https://doi.org/10.1182/blood.2023023525).

6. 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)
7. 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)
8. Wang JF, Wang Y: Evaluating pirtobrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol* 17:651-659, 2024. DOI: [10.1080/17474086.2024.2389993](https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2389993)
9. Davids MS, Roberts AW, Kenkre VP, et al.: Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. *Clin Cancer Res* 27:4690-4695, 2021. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4842](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4842)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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
14. 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)
15. Phillips TJ, Carlo-Stella, C, Morschhauser F, et al.: Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, Oct 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02470](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02470)