



**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-289-z Lisocabtagen maraleucel

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

Lisocabtagen maraleucel

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzelllymphoms; nach mindestens zwei systemischen Therapielinien]

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:

- Pirtobrutinib (Beschluss vom 7. August 2025)
- Brexucabtagen autoleucel (Beschluss vom 5. August 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:	
Lisocabtagen maraleucel L01XL08 Breyanzi	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.
Mantelzelllymphom	
Brexucabtagen autoleucel L01XL06 Tecartus	Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.
Ibrutinib L01EL01 Imbruvica	Imbruvica als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL).
Pirtobrutinib L01EL05 Jaypirca	Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.
Lenalidomid L04AX04 generisch	<u>Mantelzell-Lymphom</u> Lenalidomid Mylan als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Temsirolimus L01EG01 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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 einer Behandlung mit Rituximab oder mit einem Rituximab-haltigen Regime.
Carmustin L01AD01 generisch	Carmustin wird angewendet bei Erwachsenen als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen: [...] – Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin.
Chlorambucil L01AA02 Leukeran	[...], niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, [...]
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	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	<u>Hämatologie/Onkologie</u> [...] Non-Hodgkin-Lymphome, [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 generisch	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: [...] – Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
Etoposid L01CB01 generisch	<u>Non-Hodgkin-Lymphom</u> Etomedac ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Ifosfamid L01AA06 generisch	<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	– Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin Lymphoms
Methotrexat L01BA01 generisch	<u>Non-Hodgkin-Lymphome</u> – im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln. [...]
Dexamethason H02AB02 Dexamethason TAD	<u>Onkologie</u> Behandlung des [...] 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

**Vorgang: 2025-B-289-z (Beratung nach § 35a SGB V) –
Lisocabtagene maraleucel**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. November 2025

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.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

alloSCT	allogeneic stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimeric antigen receptor
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
MCL	mantle cell lymphoma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem 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 der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 06.11.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 688 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Eyre, TA et al., 2024 [2].

British Society for Haematology (BSH)

Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: a British Society for Haematology guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the diagnosis and management of patients with mantle cell 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:

- up to 02/2023.

LoE/GoR

- GRADE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	<p>Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)</p>
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:

- (A) High:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Recommendations

Management at first relapse

- 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 individualised 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).

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy

- 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).

Management options for patients who are failed by a covalent BTK inhibitor and are unfit for, or have already received, CAR-T

- Suggest patients relapsing on a covalent BTKi continue this until the initiation of subsequent therapy to avoid the risk of disease flare (2C).
- There is no standard therapeutic approach at relapse post-covalent BTKi in those ineligible for CAR-T or post-CAR-T. Clinical trials should be considered wherever possible. Consider an individualised approach based on co-morbidities, performance status and available options (2B).
- If immunochemotherapy is considered, then R-BAC may be preferred (2B).
- Consider a non-covalent BTK inhibitor such as pirtobrutinib if available as an option (2B).

The current role of allogeneic stem cell transplantation (alloSCT)

- Consider alloSCT for fit patients with an appropriate donor following immunochemotherapy, cBTKi and CAR-T failure (2B).

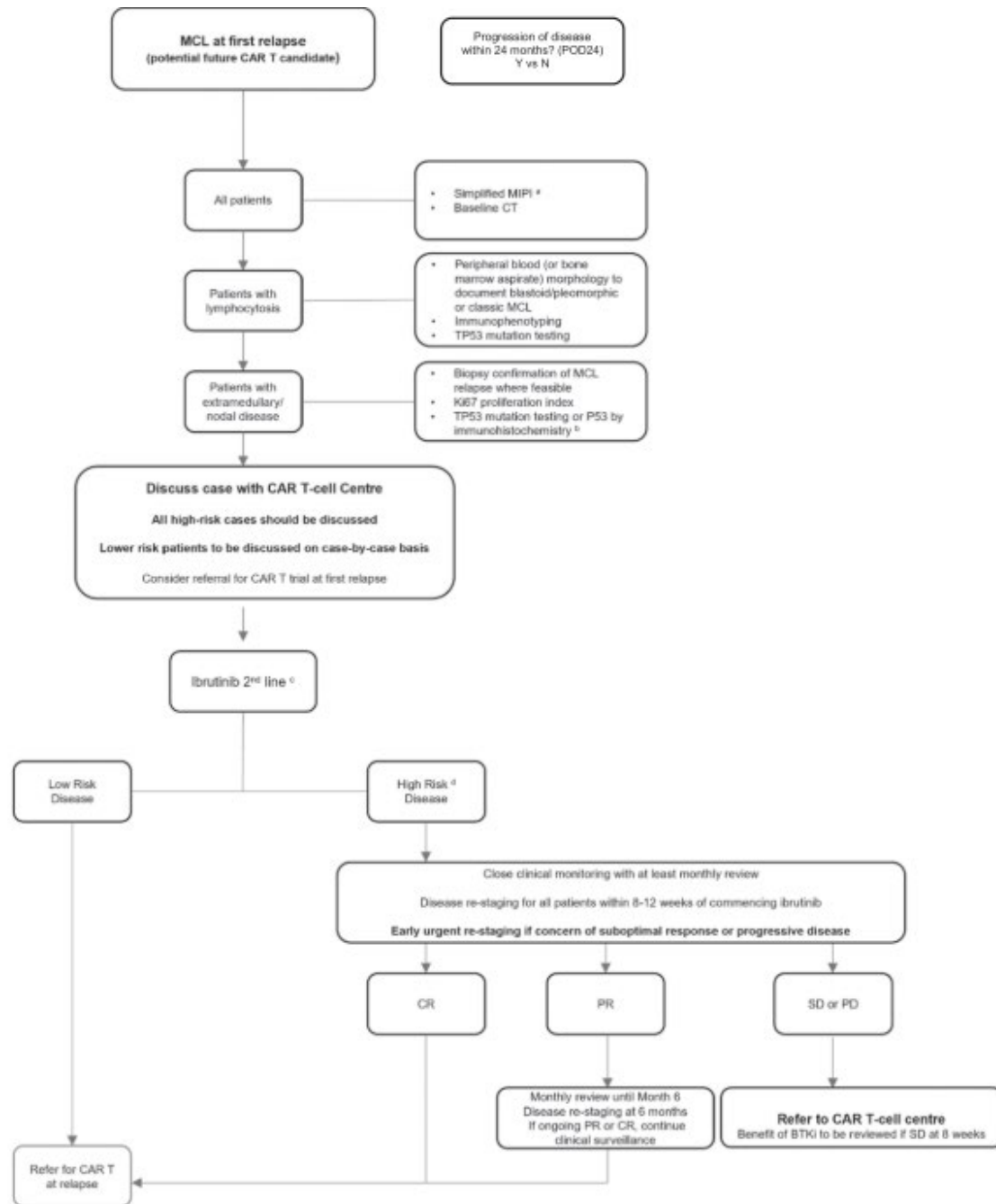


FIGURE 1 Proposed surveillance strategy for high-risk MCL patients commencing ibrutinib at second line. ^aThe Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is used to assess risk based on age, ECOG PS score, LDH level and white cell count. ^bIHC for p53 is a feasible alternative to TP53 mutation testing where the latter is not accessible or fails. Overexpression of p53 in tumour biopsies has a high predictive accuracy for missense mutations in TP53. ^cAllogeneic haematopoietic stem cell transplantation may be considered in select patients responding to second-line therapy. ASTCT, CIBMTR and EBMT have published clinical practice recommendations on the sequencing of cellular therapies in MCL. ^dHigh-risk disease is defined by blastoid/pleomorphic morphology, Ki-67% > 50, TP53 mutation (including high expression by immunohistochemistry), high-risk sMIPI score, bulk >5 cm or progression of disease within 24 months of first line (POD24).

AHS, 2024 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Lymphoma V20.

Zielsetzung/Fragestellung

(...) What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas? (...)

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 3. Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such trials RCTs with heterogeneity
III	<ul style="list-style-type: none"> • prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	<ul style="list-style-type: none"> • retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (<i>note: could be level III, based on size of population, methods</i>)
V	<ul style="list-style-type: none"> • studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (<i>interviews, focus groups, surveys</i>)

Table 4. 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

Summary - Approach to Relapsed/Refractory MCL.

1. Treatment with BTKi second line is preferable over chemoimmunotherapy
2. For patients not fit for intensive cellular therapy and have failed BTKi, palliative options include bortezomib-based therapies, lenalidomide, and clinical trials
3. For patients fit for intensive cellular therapy (ECOG 0-2 and meeting eligibility criteria) and receiving BTKi

- i. Cases with high-risk features (e.g. *TP53* mutation, blastoid/pleomorphic, Ki67 >30-50%, high MIPI, bulk, POD24) should be started on a BTKi and discussed with the CAR-T centre so that planning and preparation for CAR-T cell therapy can be commended. Patients should be assessed monthly and imaging should be done within 2-3 months or sooner if evidence of poor response. Imaging should be done again by 6 months for patients achieving an initial PR. Patients with stable or progressing disease should be referred urgently for CAR-T cell therapy. BTKi should generally not be stopped abruptly due to the risk of rapid tumor progression.
- ii. Patients intolerant to ibrutinib should be trialed on alternative BTKi (if possible) prior to referral for cellular therapy.
- iii. If responding to second-line therapy (PR/CR), fit and eligible for allogeneic SCT, particularly if high risk disease (e.g. *TP53* mutation), consider referral for opinion regarding allogeneic SCT. However, CAR-T cell therapy is now preferred before allogeneic SCT for most patients with relapsed MCL given the reduced risks of toxicity and non-relapse mortality.
- iv. If not responding to therapy, OR progressing on BTKi, refer urgently for CAR-T cell therapy

Hintergrundtext:

There is no standard treatment for relapsed MCL but there are many options, including chemotherapy and novel agents 224. In general, treatment choice should take into consideration the duration of response to previous treatment.

The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors have shown the most promise as therapeutic agents for relapsed MCL and are the preferred second line 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 OS225. Acalabrutinib has also been investigated in relapsed/refractory MCL in a Phase 2 study with 12 month PFS and OS of 67% and 87% respectively226. Similarly, in a phase 1/2 trial with zanubrutinib the median PFS was 21.1 months and median DOR was 18.5 months 227.

Patients who achieved 12-24 months PFS with previous chemotherapy may do well with a different noncross-resistant chemotherapy regimen (R-bendamustine or R-BAC if previous (R) CHOP, or vice versa 224, 228, 229. Other treatment options include bortezomib combined with rituximab +/- chemotherapy 230, 231. Maintenance rituximab prolongs PFS and OS in relapsed MCL 232 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 231, 233. The non-covalent BTK inhibitor pirtobrutinib is not yet funded but achieves ORR 58%, CR rate 20%, and median PFS 7.4 months in r/r MCL 234.

Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) is a CAR T therapy that is funded for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma who have received at least 2 lines of therapy including a BTKi. In the ZUMA-2 phase 2 trial, the estimated PFS was 61% and OS 83% at 12 months 235.

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 may be considered in relapsed disease for those patients who are young and fit, although CAR-T cell therapy is now preferred before allogeneic SCT for most patients with relapsed MCL given the reduced risks of toxicity and non-relapse mortality.

Referenzen:

224. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl_4):iv62-iv71
228. Rummel M, Kaiser U, Balsec C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):57-66.
229. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *The Lancet Haematology*. 2017;4(1):e15-e23.
230. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle cell lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(10):944-953.
231. Martin P, Ruan J, Leonard JP. The potential for chemotherapy-free strategies in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(17):1881-1888.
232. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Bock HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006;108(13):4003-4008.
233. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(7):716-723.
234. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. Aug 20 2023;41(24):3988-3997.
235. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. Apr 2 2020;382(14):1331-1342.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2025) am 05.11.2025

#	Suchschritt
1	[mh ^"Lymphoma, Non-Hodgkin"]
2	(((non NEXT hodgkin*) OR nonhodgkin* OR nhl) AND lymphom*):ti,ab,kw
3	[mh "Lymphoma, Mantle-Cell"]
4	(("mantle cell" OR mcl) AND lymphom*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Nov 2023 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 05.11.2025

Hinweis: Seit dem 1. Oktober 2025 gibt es eine Unterbrechung der staatlichen Finanzierung von Behörden in den USA. Die National Library of Medicine weist darauf hin, dass die Möglichkeit besteht, dass sich der Informationsbestand von PubMed nicht auf dem neuesten Stand befindet, siehe auch <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Da bisher keine Unregelmäßigkeiten festgestellt wurden, erfolgt die Nutzung der Datenbank weiterhin.

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
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[mh:noexp]
6	(b-cell[tiab]) AND (lymphom*[tiab] OR malignan*[tiab])
7	lymphoma*[ti]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#	Suchschritt
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4
13	(#12) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	(#13) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
17	(#16) NOT (#11)
18	(#17) AND ("2023/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	#17 NOT #18

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Lymphoma, vers. 20 [online]. 07.2025. Edmonton (CAN): AHS; 2025. [Zugriff: 05.11.2025]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
 2. **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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo