

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2012-12-01-D-044 Pixantron**

Stand: September 2012

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

### Pixantron

**Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.**

#### 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 unter II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

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

Strahlentherapie; allogene oder autologe Stammzelltransplantation

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

Es liegen noch keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Beschluss des G-BA über die Änderung der AM-RL:

Anlage VI – Off-Label-Use

Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL

Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß §30 Absatz 2 AM-RL:

a) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label- Indikation):

Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lympho plasmazytoid, follikulär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)

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

*siehe Recherche und Synopse der Evidenz*

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag

nicht angezeigt

gilt.	
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pixantron L01DB11 Pixuvri®	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung ist nicht erwiesen bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan® ist in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:[...] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie) [...]</li> </ul>
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidierten Tumoren.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagung von Standardtherapie.
Methotrexat L01BA01 Methotrexat Teva®	Methotrexat in hoher Dosierung (Einzeldosis >1000 mg/m <sup>2</sup> KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome</li> <li>– im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.</li> <li>– im Kindesalter: in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln.</li> <li>– Primär im Zentralnervensystemlokalisierte Non-Hodgkin-Lymphome vor einer Radiotherapie</li> </ul>
Fludarabin L01BB05 Fludarabinphosphat-GRY®	Behandlung der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie (CLL) bei Patienten mit ausreichenden Knochenmarksreserven. Beschluss des G-BA über die Änderung der AM-RL: Anlage VI – Off-Label-Use Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-NHL als CLL Hinweise zur Anwendung von Fludarabin gemäß § 30 Absatz 2 AM-RL: b) Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label- Indikation):

	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitoxantron und Rituximab (R-FCM) bei geeigneten Patienten mit niedrig oder intermediär malignen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe (CD20 positive NHL, u.a. lymphozytisch, lymphoplasmozytisch, lymphoplasmazytoid, folliculär Grad 1 oder 2, Mantelzell, Marginalzonen, nicht multiples Myelom, nicht Haarzelleukämie) und Resistenz auf CHOP (mit oder ohne Rituximab)
Cytarabin L01BC01 Cytarabin cell-pharm®	ARA-cell® 100mg/ml wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Vinblastin L01CA01 Vinblastin Teva®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: – maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 Vincristin Teva®	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: – akuter lymphatischer Leukämie – malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Vindesin L01CA03 Eldisine®	als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen zytostatisch wirksamen Substanzen bei der Behandlung folgender Tumore: malignes Lymphom
Etoposid L01CB01 Lastet®	LASTET ist in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Präparaten bei der Behandlung folgender bösartiger Neubildungen angezeigt: [...] •Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien.
Epirubicin L01DB03 Epi-TEVA®	Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt. Epirubicinhydrochlorid 2mg/ml kann im Rahmen von Polychemotherapieschemata angewendet werden.
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone	Intermediäre und hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (NHL) des Erwachsenen in der Kombinationstherapie
Bleomycin L01DC01 Bleo-cell®	Maligne Lymphome (Hodgkin, Non-Hodgkin) – Bei alleiniger Anwendung beträgt die empfohlene Dosis 5 – 15×10 <sup>3</sup> IE ein bis zweimal wöchentlich [...]
Rituximab L01XC02 MabThera®	MabThera ist bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angezeigt: Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit folliculärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie

	<p>angesprochen haben.</p> <p>MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.</p> <p>MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)- Chemotherapie angezeigt.</p>
<p>Prednisolon H02AB06 Decortin® H; Prednisolon AL</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (Dosierungsschema: e)</li> </ul>
<p>Prednison H02AB07 Decortin®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome</li> </ul>
<p>Ibritumomab- Tiuxetan V10XX02 Zevalin®</p>	<p>[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: B-044 (Pixantron)**

Auftrag von: Abteilung Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 06.09.2012

## Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

### Inhalt

Indikation für die Recherche: .....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	2
Systematische Recherche: .....	2
Literatur: .....	28

#### Indikation für die Recherche:

Behandlung des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphom (B-Zell-NHL) bei erwachsenen Patienten.

#### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien.

#### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Non-Hodgkin-Lymphome“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2012 eingeschränkt und die Recherche am 30.08.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP und DAHTA. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 264 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden.

Ergänzend wurde 1 Dokument des NHSC zu möglichen Komparatoren von NHL identifiziert und eingeschlossen (NHSC 2009: Pixantrone dimaleate for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma). Durch eine Handrecherche wurde zusätzlich ein systematisches Review identifiziert und mit in der Übersicht aufgeführt (Wake et al. 2002).

Insgesamt ergab dies **21** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.



## Cochrane Reviews

<p><b>Schaaf et al. 2012:</b> High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults (Stand 2012)</p>	<p><u>Population:</u> Patienten mit follikulärem Lymphom</p> <p><u>Vergleich:</u> hochdosierte Therapie mit autologer Stammzellentransplantation (HDT+ASCT) gegenüber einer Chemotherapie oder Immunotherapie</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (PFS), 'treatment-related mortality', Nebenwirkungen, sekundäre Malignitäten</p> <p><u>Ergebnisse</u> (basierend auf 5 Studien, jedoch nur eine Studie mit Patienten die rückfällig waren; Ergebniswiedergabe wurde auf diese Patientengruppe beschränkt):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Basierend auf einer Studie mit 70 rezidivierenden Patienten, zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer HDT+ASCT Therapie hinsichtlich der Endpunkte PFS (HR: 0.30; 95%KI: 0.15-0.61) und dem Gesamtüberleben (HR: 0,40; 95%KI: 0.18-0.89).</li><li>• Es wurden keine Ergebnisse zu den restlichen Endpunkten berichtet.</li></ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wenige Studien</li><li>• Offene Studien</li><li>• Verschiedene Chemotherapie Regimen in den Studien</li><li>• Alle Stadien des follikulären Lymphoms</li></ul>
---	---

## Systematische Reviews

<p><b>Wake et al. (Handsuche):</b> Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation <b>(Stand: 2002)</b></p>	<p><u>Anfangs genannte Therapieoptionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Second-line therapy:</u> <i>'Following first relapse/recurrence or failure to respond to first-line therapy, combination intravenous chemotherapy containing alkylating agents (e.g. cyclophosphamide) in combination with anthracyclines (e.g. doxorubicin) and other cytotoxic drugs, such as cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (CHOP) and cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (CVP), is usually given until a 'best response' is obtained. After further relapse the patient may be retreated using the same therapy. Fludarabine, although unlicensed for this indication, may be given as an alternative and, indeed, is now being increasingly used as a first-line therapy. This agent may also be used before or after combination chemotherapy, alone or in combination.'</i></li> <li>• <u>Third-line therapy:</u> <i>'At a point when the cancer has relapsed following all usually applied first- and second-line therapies, or when it has proved chemoresistant/refractory to these therapies, newer therapies may then be used, including rituximab, cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), interferon-<math>\alpha</math> or high-dose therapy with stem cell support.'</i></li> </ul> <p><u>(relevante) Population:</u> Patienten mit einem follikulärem Lymphom Stadium III oder IV, die Chemotherapie-resistent sind oder nach Zweit- bzw. weiterer Chemotherapie rückfällig wurden.</p> <p><u>Vergleich:</u> Jegliche Therapieform, inklusive einer Nicht-Behandlung</p> <p><u>Endpunkte:</u> Keine Einschränkungen hinsichtlich der Endpunkte, jedoch wurden die Endpunkte: Überleben, Lebensqualität und Nebenwirkungen a priori definiert und als Endpunkte von größtem Interesse bewertet.</p> <p><u>Ergebnisse:</u> (basierend auf 4 prospektiven Fallserien; keine RCTs identifiziert)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtansprechraten:</u> Drei Fallserien machten Angaben zu der Gesamtansprechraten, diese lagen bei 39%, 46% und 48%. Für die relevante Population lagen die Ergebnisse bei 55%, 36% und 52%.</li> <li>• <u>Komplettes Ansprechen:</u> Komplette Ansprechraten trugen zu den Gesamtansprechraten bei und waren allgemein niedrig (Basierend auf 3 Studien: 3%- 6%). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der relevanten Population (basierend auf 2 Studien) mit 5% bzw. 3%.</li> <li>• <u>Partielles Ansprechen:</u> Als Folge der niedrigen vollständigen Ansprechraten, machten partielle Ansprechraten den größten Teil des Gesamtansprechens aus. Für die gesamte Kohorte, lagen die partiellen Ansprechraten für die drei Fallserien bei 35%, 43% und 42%.</li> <li>• <u>Dauer des Ansprechens:</u> Es zeigte sich eine mediane Dauer von 5.9 Monaten (2.8 - &gt; 12.1 Monaten), 11 Monaten und 11.2 Monaten (95% KI:34 9–16.5; basierend auf drei Fallserien).Es</li> </ul>
---	---

	<p>waren keine Angaben vorhanden, für die relevante Population.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zeit bis zur Progression</u>: Zwei Fallserien zeigten eine mediane Zeit bis zur Progression von 8.1 Monaten (4.5 bis &gt; 18.6 Monate) und 13 Monaten (nur Responder; nicht gesamte Kohorte). Keine Angaben, für die Population von Interesse.</li> <li>• <u>Gesamtüberleben</u>: Keine Ergebnisse in den Fallserien zu diesem Endpunkt.</li> <li>• <u>Lebensqualität</u>: Es konnten keine Ergebnisse zu direkten Messungen hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert werden. Es gibt lediglich Hinweise bezüglich der Symptomatik. In einer Fallserie zeigte sich, dass anfängliche körperlich bedingte oder krankheitsbedingte Symptome (fast) vollständig behoben wurden (92%-100%; je nach Symptom). Dies betraf die Gruppe der Responder, bei Non-Responder Patienten konnte eine Beseitigung der Symptome von 50% bis 100% (je nach Symptom) erreicht werden.</li> <li>• <u>Nebenwirkungen und Toxizität</u>: Allgemein hohes Auftreten an Nebenwirkungen. Keine stat. Gesamtanalyse, daher Aussagekraft eingeschränkt.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen von vergleichenden Studien.</li> <li>• Keine vollständig übereinstimmenden Daten zu der relevanten Population.</li> <li>• Fehlende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie: Gesamtüberleben und Lebensqualität.</li> <li>• Aussagekraft eingeschränkt, vor allem hinsichtlich der Evaluation von Nebenwirkungen.</li> </ul>
<p><b>Boland et al. 2009:</b> Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma</p>	<p><u>Design</u>: Single technology appraisal (STA).</p> <p><u>Ziel</u>: Wirksamkeit von 'Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's Lymphoma'</p> <p><u>Vergleich</u>: Chemotherapie +/- Rituximab nach ersten oder zweiten Rezidiv bzw. Rituximab Erhaltungstherapie gegenüber Beobachtung der Patienten.</p> <p>Endpunkte: Gesamtansprechrates, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf der EORTC und GLSG-FCM Studie → Hinweis: Angabe der Ergebnisse für rezidivierende Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Allgemein</u>: Beide Studien hatten zwei Randomisierungszeitpunkte (465 bzw. 147 Patienten), einmal zum Zeitpunkt der Induktionsphase und einmal zum Zeitpunkt der Erhaltungsphase (395 bzw. 176 Patienten, die auf die erste Therapie angesprochen hatten).</li> <li>• <u>Gesamtansprechrates</u>: Beide Studien zeigten, dass bei Patienten mit einem Rezidiv die zusätzliche Gabe von Rituximab, das Gesamtansprechen erhöhte (72.3% unter CHOP vs. 85.1% unter R-CHOP in der EORTC Studie / 70% unter FCM vs. 94% unter R-FCM in der GLSG-FCM Studie).</li> <li>• <u>Nebenwirkungen (nur für eine Studie berichtet)</u>: Auch wenn die</li> </ul>

	<p>Mehrheit an Patienten Nebenwirkungen berichtete, war die Rate an Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Studie führte, gering (3%).</p> <p>-----</p> <p><u>CHOP</u>= Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon  <u>FCM</u>= Fludarabin+Cyclophosphamid+Mitoxantron</p>
<p><b>Kyle &amp; Hill (2010):</b>  NHL (diffuse large B-cell lymphoma)</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010.</p> <p><b>Frage:</b> <i>What are the effects of treatments for relapsed aggressive NHL (diffuse large B-cell lymphoma)?</i></p> <p><b>Option:</b> Conventional-dose salvage chemotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ We found no clinically important results from RCTs about different conventional-dose salvage chemotherapy regimens [Prednisolone, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide, bleomycin, vincristine, and methotrexate (PACEBOM), etoposide, cisplatin, cytarabine, and methylprednisone (ESHAP), Rituximab, ifosfamide, cytarabine, and etoposide (RICE), Ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC)] in people with relapsed aggressive non-Hodgkin’s lymphoma (NHL). The consensus is that people with relapsed disease should be treated with salvage chemotherapy. All regimens reported similar response rates and no single superior regimen could be identified. The effect of rituximab in this setting is likely to be beneficial in rituximab-naive people, but requires further information in rituximab-experienced/refractory people. <i>(basierend auf 3 systematischen Reviews, die keine RCTs beinhalteten).</i></li> <li>○ The systematic reviews gave no information on adverse effects.</li> </ul> <p>→ <b>Kommentar:</b> <i>One of the systematic reviews identified another RCT examining the addition of rituximab to remission induction chemotherapy (DHAP–VIM–DHAP versus R-DHAP–VIM–R-DHAP), in people with relapsed or progressive disease (225 people, 8 with any prior rituximab treatment). We will address this comparison in full at a future update of the review; however, we have briefly summarized the main finding here. The RCT found a significant increase in response rate after the second chemotherapy cycle with added rituximab compared with no added rituximab. People in complete or partial remission after the second chemotherapy cycle were eligible for autologous stem-cell transplantation, and after the third chemotherapy cycle received high-dose chemotherapy. The RCT found a significant improvement in progression-free survival and failure-free survival (FFS; time to no response after second chemotherapy cycle, progression, relapse, or death) at 2 years in people who had initially had rituximab added to the salvage chemotherapy regimen, but no difference between groups in overall survival.</i></p> <p><b>Option:</b> High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support</p>

- **Mortality:** Compared with conventional chemotherapy, high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support may be more effective than conventional chemotherapy at increasing overall survival rates in people with a chemotherapy sensitive relapse of aggressive non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (**very low-quality evidence**).
- **Disease progression/recurrence:** Compared with conventional chemotherapy High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support may be more effective than conventional chemotherapy at increasing 5-year event-free survival rates in people with a chemotherapy-sensitive relapse of aggressive NHL (**very low-quality evidence**).
- **Response rates:** Compared with conventional chemotherapy High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell support may be more effective than conventional chemotherapy at increasing response rates in people with a chemotherapy-sensitive relapse of aggressive NHL (**very low-quality evidence**).

→ **Kommentar:**

- *Bei Patienten mit Chemotherapie-sensitiver Erkrankung basieren die Schlussfolgerungen auf 2 systematischen Reviews (die ein RCT beinhalteten. Bei Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung gab es keine RCTs.*
- *The RCT identified by the review excluded 90 people who failed to respond to treatment with DHAP before randomisation. An additional 16 responders were also excluded from randomisation for unspecified protocol violations. Of the 55 people randomised to autologous transplant (and analysed with this group), 6 people were not treated according to the trial protocol. This was because of early-disease progression in 4 cases, the development of new cardiac problems in one case, and failure to harvest adequate stem cells from bone marrow in the final case. A total of 22/55 people (40%) in the autologous transplant group received radiotherapy compared with only 12/54 people (22%) in the conventional chemotherapy group (significance not reported). Overall, 18/45 people (40%) in the conventional chemotherapy group who had further relapses were subsequently treated with high-dose chemotherapy plus autologous bone-marrow transplantation. Since publication of this RCT, the standard procedure for high-dose chemotherapy has changed from transplantation of stem cells harvested from bone marrow to peripheral blood stem-cell transplantation. This change is based on European Bone Marrow Transplant registry data, retrospective studies, and clinical experience, including experience in all subtypes of NHL. Although there have been no direct comparisons of peripheral blood stem-cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in aggressive NHLs, peripheral blood stem-cell transplantation seems more effective than transplantation of autologous bone-marrow stem cells in several other diseases. One of the systematic reviews also identified 7 retrospective studies involving 460 people treated for chemo-sensitive relapse of aggressive NHL with high-dose chemotherapy plus stem-cell support. No comparisons were made with conventional-dose salvage chemotherapy in these studies.*

**Option:** High-dose chemotherapy plus allogeneic stem-cell

	<p>Support.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>We found no direct information from RCTs about allogeneic stem-cell support in the treatment of people with non-Hodgkin's lymphoma (NHL; diffuse large B-cell lymphoma).</li> </ul> <p>→ <b>Kommentar:</b> <i>We found RCTs assessing the use of allogeneic transplantation. Two large retrospective studies compared allogeneic transplantation versus control groups who received autologous transplants; groups were not matched for several important disease characteristics. Allogeneic transplantation carries a higher mortality than autologous transplantation, associated with graft-versus host disease and prolonged immunosuppression. In the first study there was no significant difference in overall survival or relapse rate (overall survival: RR 0.92, 95% CI 0.5 to 1.68 with autologous unpurged [P = 0.79] v RR 1.3, 95% CI 0.73 to 2.31 with allogeneic T-cell replete [P = 0.37]; relapse rate: RR 1.68, 95% CI 0.78 to 3.61 with autologous unpurged [P = 0.19] v RR 0.99, 95% CI 0.46 to 2.12 with allogeneic T-cell replete [P = 0.98]) between autologous and allogeneic transplant for high-grade lymphoma. The second study used a matched analysis (matching was over 90% exact but was impaired significantly by missing data on bone-marrow involvement and presence of a mass at time of transplant). The study found that, for people with high-grade lymphoma, the survival rate and relapse rate were similar at 5 years for autologous and allogeneic transplantation (survival rate: 168/765 [22%] with autologous procedures v 53/255 [21%] with allogeneic transplant; relapse rate: 148/765 [19%] with autologous procedure v 49/255 [19%] with allogeneic transplant).</i></p>
<p><b>Gao et al. 2010:</b> A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit neu diagnostiziertem oder rezidiviertem B-Zell-NHL</p> <p><u>Vergleich:</u> R-Chemotherapie vs. Chemotherapie alleine</p> <p><u>Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Krankheitskontrolle, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse [basierend auf 12 Studien mit N(total): 4.996 Patienten]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Gesamtüberleben:</u> Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer zusätzlichen Gabe von Rituximab (RR: 1.09; 95%KI: 1.06–1.12, p = &lt; 0.00001) gegenüber einer Chemotherapie alleine.</li> <li><u>Ansprechrate:</u> Stat. signifikanter Vorteil unter der zusätzlichen Gabe von Rituximab gegenüber einer Chemotherapie alleine hinsichtlich der Gesamtansprechrate (RR: 1.17; 95%KI: 1.10–1.25, p &lt; 0.00001), des kompletten Ansprechens (RR: 1.52; 95%KI, 1.27–1.82, p &lt; 0.00001), und der Krankheitskontrolle (RR: 1.36; 95%KI: 1.26–1.46, p &lt; 0.00001).</li> <li>Eine Verbesserung unter der Chemotherapie mit Rituximab gegenüber einer Chemotherapie allein war hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Gesamtansprechrate sowie der Krankheitskontrolle bei Patienten mit einem diffus großzelligem B-Zellen Lymphom zu verzeichnen (OS: RR: 1.11, 95%KI:</li> </ul>

	<p>1.06–1.16, <math>p &lt; 0.0001</math>; RR: 1.09, 95%KI: 1.01–1.19, <math>P &lt; 0.03</math> und RR: 2.00, 95%KI: 1.59–2.53, <math>p &lt; 0.00001</math>, respektive) und bei Patienten mit folliculären Lymphomen (RR: 1.08, 95%KI: 1.04–1.12, <math>p &lt; 0.0001</math>; RR: 1.19, 95%KI: 1.07–1.33, <math>p &lt; 0.001</math> und RR: 2.58, 95%KI: 1.61–4.12, <math>p &lt; 0.0001</math>, respektive).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Chemotherapie mit Rituximab gegenüber einer Chemotherapie alleine, zeigte bei Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom lediglich Vorteile hinsichtlich der Gesamtansprechrate (RR: 1.22, 95%KI: 1.07–1.40, <math>p &lt; 0.004</math>).</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur zwei Studien, die rezidivierende Patienten untersucht haben → keine separate Darstellung/Unterscheidung zwischen neu diagnostizierten und Rezidiv-Patienten.</li> <li>• Nicht immer klare Beschreibung des ‘allocation concealments’</li> <li>• Studien sehr heterogen hinsichtlich der Studienpopulation, den Subgruppen der B-Zell Lymphome, Behandlungsregimen und Behandlungsdauer.</li> <li>• Keine Aussagen möglich, welche Chemotherapieregimen am besten mit Rituximab zu kombinieren sind.</li> <li>• Keine individuellen Patientendaten → basierend auf aggregierten Daten.</li> <li>• Keine Verblindung in den Studien.</li> </ul>
<p><b>Siddhartha &amp; Vijay. 2009:</b> R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Conclusion:</b> <i>No data were located for comparing R-CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n) vs. R-CVP (Rituximab, cyclophosphamid, vincristin, prednisonlon) for relapsed patients with follicular lymphoma, and no data for previously treated and relapsed patients on R-CVP.</i></li> </ul>
<p><b>CADTH 2009:</b> Radioimmunotherapies for Non-Hodgkin Lymphoma: Systematic Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines (HTA).</p>	<p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2009.</p> <p><u>Fragestellung:</u> ‘<i>What is the clinical effectiveness of using radioimmunotherapies in the treatment of Non-Hodgkin lymphoma?</i> ‘</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>I-tositumomab</u> (basierend auf einem systematischen Review; einer Metaanalyse, einem RCT, einer Kosten-Nutzen Analyse und einer Evidenz-basierten Leitlinie):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>System. Review:</u> Keine Einschränkungen hinsichtlich: Art des Lymphoms, Stadium, Allgemeinzustand, Therapieregimen (Monotherapie, Kombinationstherapie), Vergleich (aktive Substanz, Placebo). Die Endpunkte waren: Überleben, Lebensqualität, Zeit bis zur Progression, Ansprechdauer, Ansprechrate, Nebenwirkungen, Tumor Dosimetrie.</li> </ul> </li> </ul> <p>Es wurden insgesamt 18 Studien eingeschlossen; eine Studie untersuchte dabei die Wirksamkeit bei Patienten die schon vorab behandelt wurden.</p>

	<p><u>Ergebnisse:</u> Bei vorab behandelten Patienten, wurden Ansprechraten zwischen 18% - 100%, eine komplette Ansprechrate zwischen 20% - 84% gezeigt. Die mediane Zeit bis zur Progression lag zwischen 6.3 und 12 Monaten, und das mediane Überleben zwischen 21 und 41 Monaten.</p> <p><u>Methodische Aspekte:</u> Keine formale Qualitätsbeurteilung vorgenommen, die meisten Studien (N= 17) waren einarmige Studien; keine systematische Beurteilung der internen und externen Validität; die unterschiedlichen Arten der Lymphome schränkt eine Übertragbarkeit ein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Metaanalyse:</u> Basierend auf 5 Studien (N= 250 Patienten), Es wurden sowohl Patienten mit einem niedriggradigen NHL, als auch Patienten mit einem transformierten niedriggradigen NHL eingeschlossen. Es zeigten sich Ansprechraten von 47% - 68%; komplette Ansprechraten zwischen 20% - 38%. 31% hatten ein dauerhaftes Ansprechen (def. als: Zeit bis zur Progression länger als ein Jahr).</li> <li>○ <u>Fazit der Autoren:</u> <i>'the use of I-tositumomab produced high response rates in patients with relapsed or refractory low-grade, and transformed low-grade NHL, with a sizable group of patients achieving long-term durable responses.'</i></li> </ul> <p><u>Methodische Aspekte:</u> Unklar, ob die Studien mit einer system. Literaturrecherche identifiziert wurden; Übertragbarkeit ist fragwürdig.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Y-ibritumomab tiuxetan</u> (basierend auf einem system. Review; einer Metaanalyse, zwei RCTs und einer Evidenz-basierten Leitlinie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>System. Review:</u> Zu Patienten mit indolentem Non-Hodgkin Lymphom (nicht die Population von Interesse).</li> <li>○ <u>Metaanalyse:</u> Metaanalyse basierend auf vier Studien (N= 211 Patienten/ 30 Zentren in den USA). In allen Studien, erhielten die Patienten zwei Dosierungen mit Rituximab. Es zeigte sich bei 37% der Patienten ein Langzeit-Ansprechen. Bei diesen Patienten hatten 65% ein bestätigtes oder nicht bestätigtes vollständiges Ansprechen. Die mediane Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zur Progression betragen 28.1 Monate und 29.3 Monate.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Fazit der Autoren:</u> <i>'one dose of Y-ibritumomab tiuxetan can produce durable responses and can prolong survival in a substantial proportion of patients for whom previous therapies have failed.'</i></p> <p><u>Methodische Aspekte:</u> Übertragbarkeit fragwürdig aufgrund fehlender Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien, sowie aufgrund der verschiedenen Subtypen an NHL, die adressiert wurden. Angaben, ob die Studien systematisch recherchiert wurden, fehlen. Möglichkeit hinsichtlich einer Verzerrung zugunsten von Y-ibritumomab tiuxetan, wenn nur vorteilige Studien diesbezüglich eingeschlossen wurden. Es fehlen Angaben bei 50 von 211 Patienten zu dem Endpunkt „Dauer des Ansprechens“.</p>
--	--



## Leitlinien

<p><b>DKG-GPOH:</b> Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. (2009)</p> <p><b><u>Hinweis:</u></b> <b>Entwicklungsstufe:</b> <b>S1 + IDA</b></p> <p><i>S1= Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird.</i></p> <p><i>IDA= Interdisziplinäre Entwicklung)</i></p>	<p><b><u>Hinweis:</u></b> Keine Angaben zu der speziellen Therapie bei mehrfach rezidiviertem oder therapierefraktärem NHL &amp; Keine Angaben des Evidenzlevels.</p> <p><b>Chemotherapie:</b> ...Chemotherapie ist die etablierte Therapieform. International hat sich eine Gruppierung in 3 strategische Gruppen durchgesetzt:</p> <p><b><u>Lymphoblastische Lymphome</u></b> Für Patienten mit lymphoblastischen Lymphomen ist die ALL therapiestrategie, bestehend aus Induktion, Re-Intensivierung, Extrakompartimenttherapie und Dauertherapie, eine erfolgreiche Behandlungsstrategie. Die Stratifizierung der Therapieintensität erfolgt nach dem Ausbreitungsstadium. Nur Patienten mit Stadium III und Stadium IV erhalten eine Re-Intensivierung. Die Therapie der ALL ist im Kapitel ALL beschrieben.</p> <p><b><u>B-Zell-Lymphome</u></b> Eine Therapiestrategie, bestehend aus wiederholten sehr kurzen Therapiekursen, hat sich in mehreren großen multizentrischen Studien als hoch effizient erwiesen. Die eingesetzten Medikamente sind Glukocorticosteroide, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Methotrexat, Cytosin-Arabinosid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid. Die Therapiekurse dauern 5 bis 7 Tage und werden in kurzen Abständen wiederholt, sobald sich die Knochenmarkfunktion erholt hat. Die Intensität der Kurse ist hoch. Es wird angestrebt, mit jedem Therapiekurs ein Maximum an Tumorzytolyse zu erzielen. Durch kurze Abstände zwischen den Kursen wird die Chance für ein Wiederanwachsen der Lymphomzellen mit der Gefahr von Resistenzentwicklung auf ein Minimum reduziert. Eine beträchtliche postchemotherapeutische Knochenmarksuppression mit Absinken der Leukozyten unter 500/<math>\mu</math>L wird dabei in Kauf genommen. Von besonderer Bedeutung ist eine effiziente ZNS-wirksame Therapie zur Prophylaxe von ZNS-Rezidiven. Kriterien zur Stratifizierung der Therapieintensität sind: das Ausbreitungsstadium, die Resektabilität und die Tumormasse. Für Patienten mit vollständig resezierten lokal begrenzten Lymphomen sind 2 Therapiekurse eine ausreichende Behandlung. Patienten mit nicht resezierten lokalisierten Lymphomen (Stadium I und II) und solche mit fortgeschrittenem Krankheitsstadien (Stadium III, IV und B-ALL) erhalten 4 bis 6 Therapiekurse. Eine längere Therapie ist nicht sinnvoll.</p> <p><b><u>Großzellig anaplastische Lymphome</u></b> Die Therapiestrategie für B-Zell-Lymphome erwies sich auch in der Behandlung der Patienten mit großzellig anaplastischen Lymphomen als erfolgreich. Klinische Kriterien zur Stratifizierung der Therapieintensität sind Befall von Haut, Mediastinum, Lunge, Leber, Milz und ZNS, die mit einem erhöhten Rückfallrisiko assoziiert sind. Der prognostisch wichtigste Parameter ist die Anzahl an zirkulierenden Tumorzellen im KM und Blut gemessen mittels quantitativer PCR für NPM-ALK-Fusionstranskripte.</p>
--	--

## **Chirurgische Therapie**

### Primäre Operation

Eine primär vollständige Resektion kleiner lokalisierter Lymphome kann bei nicht-lymphoblastischen Lymphomen vorteilhaft sein. Diese Patienten haben mit einer sehr kurzen Chemotherapie eine ausgezeichnete Überlebenschance. Die Resektabilität ist aber abhängig vom Krankheitsstadium, und das Stadium ist die übergeordnete prognostische Variable. Ist eine vollständige Resektion nicht risikolos und nicht ohne funktionellen Verlust möglich, soll die OP auf einen diagnostischen Eingriff beschränkt werden. Teilresektionen sind ohne therapeutischen Wert. Resektionen um den Preis signifikanter funktioneller Verluste sind nicht gerechtfertigt.

### Second-Look-Operation

Ein therapeutischer Wert der Second-Look-Operation bei unvollständiger Tumorrückbildung unter Chemotherapie ist nicht belegbar. Bei Patienten mit B-Zell-Lymphomen kann die Second-Look-Operation aber zur Entscheidungsfindung über eine Intensivierung der Chemotherapie beitragen, in dem sie die histologische Unterscheidung von nekrotischen und vitalen Resttumoren ermöglicht.

### Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist eine wirksame Therapiemaßnahme. Bei effektiver Chemotherapie bewirkte eine zusätzliche involved field Bestrahlung in kontrollierten prospektiven Therapiestudien jedoch keine Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensraten im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie, wohl aber eine Erhöhung der Therapietoxizität. Die Lokalbestrahlung ist deshalb in den meisten modernen Therapieprotokollen kein obligater Therapiebestandteil. In Sonderfällen eines Lymphomprogresses unter Chemotherapie oder bei nicht ausreichender Tumorrückbildung eines lymphoblastischen Lymphoms kann die Strahlentherapie eine lokale Therapieoption darstellen. Eine nicht vollständige Rückbildung lokaler Lymphommanifestationen ist jedoch nicht selten und nicht in jedem Fall von ungünstiger prognostischer Bedeutung. Die meisten Therapieprotokolle enthalten Definitionen einer ausreichenden und einer nicht ausreichenden Tumorrückbildung unter Chemotherapie. Auch in der Rezidivsituation kann die Strahlentherapie, z.B. als Palliativmaßnahme, in Erwägung gezogen werden. Die Ermittlung des prädiktiven Wertes der Positronenemissionstomographie (PET) zur Indikationsstellung lokaler Therapiemaßnahmen bedarf der prospektiven Evaluierung in klinischen Studien.

## **Therapie des Zentralnervensystems**

### Lymphoblastische Lymphome

#### *Patienten ohne manifesten ZNS-Befall*

Mit systemischer Hochdosis MTX-Therapie und intrathekaler Chemotherapie wird eine ausreichende ZNS-Protektion erzielt. Eine Schädelbestrahlung ist nicht erforderlich. Patienten mit Stadium III und IV sollten eine auf 15 Dosen intensivierte intrathekale MTX Therapie erhalten.

	<p><i>Patienten mit ZNS-Befall:</i> Systemische Hochdosis-MTX-Therapie, intensivierte intrathekale Chemotherapie und Schädelbestrahlung sind hocheffektiv und stellen den derzeitigen Therapiestandard (Salzburg et al., 2007). Die Standarddosis der therapeutischen Schädelbestrahlung ist 24 Gy für Kinder &gt; 2 Jahre (im 2. Lebensjahr 18 Gy). Im ersten Lebensjahr wird keine Schädelbestrahlung durchgeführt.</p> <p><b>Knochenmarktransplantation</b> Die allogene Knochenmarktransplantation ist eine Option für: Patienten mit lymphoblastischem Lymphom und ungenügendem Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie Rezidivpatienten mit lymphoblastischem Lymphom in 2. Remission. Rezidivpatienten mit B-Zell-Lymphom in 2. vollständiger oder partieller Remission Rezidivpatienten mit großzellig anaplastischem Lymphom: Der Stellenwert der allogenen und autologen Blutstammzelltransplantation wird derzeit in prospektiven kontrollierten Therapiestudien geprüft. Autologe Knochenmarktransplantation bzw. Hochdosischemotherapie mit peripherem Blutstammzell Rescue: Bei Patienten mit nicht-lymphoblastischen Lymphomen und unvollständigem Therapieansprechen, Krankheitsprogress oder Rezidiv wird derzeit der Stellenwert in Therapiestudien evaluiert.</p>
<p><b>NCCN Guideline:</b> Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 3.2012)</p> <p><i><u>Siehe auch:</u> Zelenetz et al.: Non-Hodgkin's Lymphomas (JNCCN, 2011)</i></p>	<p><b>Recommendations for Relapsed or Refractory Disease</b></p> <p><u>Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LoE: 2A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• High dose therapy/ autologous stem cell rescue (HDT/ASCR) is the treatment of choice for patients with relapsed or refractory disease that is chemo-sensitive at relapse.</li> <li>• Patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma (DLBCL) who are candidates for HDT/ASCR should be treated with second-line chemotherapy, with or without rituximab (depending on whether the patient is deemed to be refractory to prior rituximab regimens).</li> <li>• Suggested regimens (with or without rituximab) include following: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)</li> <li>○ ESHAP (methylprednisolone, etoposide, cytarabine, cisplatin)</li> <li>○ GDP (gemcitabine and oxaliplatin)</li> <li>○ ICE (ifosfamide, carboplatin and etoposide)</li> <li>○ MINE (mitoxantrone, ifosfamide, mesna, etoposide)</li> </ul> </li> <li>• Patients with CR or PR to second-line chemotherapy regimen should be considered for further consolidation with HDT/ASCR (<i>category 1 for CR; category 2A for all others</i>) with or without radiation therapy (RT).</li> <li>• Involved field radiation therapy (IFRT) before HDT/ASCR has been shown to result in good local disease control and improved outcome.</li> <li>• Additional RT can be given before or after stem cell rescue to sites with prior positive disease. Pertinent clinical trials, including the option of allogeneic stem cell transplantation, may also be considered.</li> <li>• Patients who are not eligible for HDT/ASCR should be treated in</li> </ul>

the context of a clinical trial. Alternatively, in the absence of suitable clinical trials, patients can also be treated with single-agent rituximab, bendamustine with or without rituximab, lenalidomide (in patients with non-germinal center DLBCL) with or without rituximab or multiagent chemotherapy regimens (with or without rituximab) such as dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin), CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone and procarbazine), GDP (gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin/carboplatin) or GemOx (gemticipabine and oxaliplatin).

*Hinweis auf Subgruppe: Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (PMBL):* In the absence of randomized trials, there is no established optimal treatment for patients with PMBL.

#### Burkitt Lymphoma (LoE: 2A):

##### In general:

- Participation in clinical trials is recommended for all patients.
- The NCCN Guidelines panel recommends the following regimens as initial therapy, which should also include adequate CNS prophylaxis with systemic and/or intrathecal chemotherapy with methotrexate and/or cytarabine:
  - CALGB 10002 regimen (cyclophosphamide and prednisone followed by cycles containing either ifosfamide or cyclophosphamide; high dose methotrexate, leicovorin, vincristine, dexamethasone, and either doxorubicin or etoposide or cytarabine; or intrathecal triple therapy including methotrexate, cytarabine and hydrocortisone)
  - CODOX M/IVAC (original or modified) with or without rituximab (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, with intrathecal methotrexate and cytarabine followed by high-dose systemic methotrexate) with (for high-risk) or without (for low-risk) alternating IVAC (ifosfamide, cytarabine, etoposide, and intrathecal methotrexate +/- rituximab).
  - Dose-adjusted EPOCH with rituximab (DA-EPOCH-R)
  - Hyper-CVAD with rituximab (R-hyper-CVAD; cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone)
- Disease relapse after 2 years is rare following CR to induction therapy, and follow up should be individualized according to patient's characteristics.
- Patients with less than CR to initial therapy and those with relapsed or refractory disease should be treated in context of a clinical trial.
- Second-line chemotherapy with rituximab-containing regimens followed by high-dose therapy and autologous stem cell rescue can be considered in selected patients. In the absence of suitable clinical trials or for patients unlikely to benefit from additional intensive multiagent chemotherapy regimens, best supportive care or palliative RT may be considered appropriate.

#### Mantle Cell Lymphoma (LoE: 2A):

- The optimal approach to relapsed or refractory disease remains

*Hinweis:* Für die Behandlung des CD20-positiven folliculären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms siehe: **DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie): Radioimmuntherapie des CD20-positiven folliculären B-Zell-**

to be defined. Patients with relapsed disease following CR to induction therapy or those who obtain only a PR to induction therapy or those with progressive disease are appropriate candidates for clinical trials involving HDT/ASCR or allogeneic HSCT (Hematopoietic stem cell transplantation), immunotherapy with non-myeloablative stem cell rescue or treatment with new agents.

- Alternatively, in the absence of an appropriate clinical trial, these patients can be treated with second-line chemotherapy regimens (with or without rituximab) recommended for patients with DLBCL or any of the following regimens:
  - Bendamustine +/- rituximab
  - Bortezomib +/- rituximab
  - Cladribine +/- rituximab
  - FC (fludarabine, cyclophosphamide) +/- rituximab
  - FCM-R (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone, rituximab)
  - FMR (fludarabine, mitoxantrone, rituximab)
  - Lenalodomid +/- rituximab
  - PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab)
  - PEPC (prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide) +/- rituximab
- Allogeneic transplantation (with myeloablative or reduced intensity conditioning) is an appropriate option for patients with relapsed or refractory disease that is in remission following second-line therapy.

#### Follicular Lymphoma:

#### ***Recommendations for treatment of Stage II (bulky disease) and Stage III-IV disease***

- For patients requiring second-line therapy or treatment for disease unresponsive to first-line treatment, BVR (bendamustine, bortezomib, rituximab), fludarabine combined with rituximab, FCM-R regimen (*category 1*) or radioimmunotherapy (RIT) (*category 1*) or any of the second-line regimens used for patients with DLBCL.

#### Lymphoblastic Lymphoma (LoE: 2A):

- Patients with biopsy-proven PR are considered treatment failures and should be treated in clinical trials. Maintenance chemotherapy (up to 2 years) based on the treatment protocol is recommended. It is important that patients be treated with a given treatment protocol in its entirety (from induction, consolidation/reinduction, to maintenance), and not be treated with different components taken from different treatment protocols. In addition, CNS prophylaxis and maintenance should be included with all treatment regimens.
- For patients with relapsed disease, the NCCN Guidelines recommend reinduction with combination chemotherapy or allogeneic SCT. Enrollment in clinical trials is especially encouraged to refine these approaches; the most appropriate therapy should be chosen in consultation with an expert in lymphoma management.

<p><i>Non-Hodgkin-Lymphoms (Stand: 12/2011)</i></p>	<p>-----  <u>Definition:</u>  <i>CR: Disappearance of all evidence of disease</i>  <i>PR: Regression of measurable disease and no new sites</i>  <i>SD: Failure to attain CR/PR or PD</i>  <i>PD: Appearance of any new lesions</i>  <i>Relapsed disease or PD: Any new lesion or increase by ≥ 50% of previously involved sites from nadir</i></p>
<p><b>Imrie et al.:</b> Stem Cell Transplantation in Adults; Cancer care Ontario (CCO,2009)</p>	<p><b>Recommendations:</b>  <u>Indications:</u> <i>The following recommendations address the role of stem cell transplantation for the following indications:</i></p> <p><b>Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Including Lymphoblastic lymphoma)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>First complete remission:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allogeneic stem cell transplantation is an option for patients with ALL with poor prognostic features such as Philadelphia chromosome or t(4;11) positivity or delayed time to first complete remission.</li> <li>○ Autologous stem cell transplantation is not recommended for patients with ALL in first complete remission.</li> </ul> </li> <li>• <u>Beyond first complete remission:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allogeneic transplantation is the recommended treatment option for eligible patients with ALL who achieve a second remission.</li> <li>○ There is insufficient evidence to support or refute the use of autologous stem cell transplantation beyond first remission for patients with ALL.</li> </ul> </li> <li>• <u>Qualifying Statement:</u> The role of BCR-ABL inhibitors (e.g., imatinib, dasatinib) in the management of Philadelphia chromosome positive ALL is currently being explored as therapy prior to or following allogeneic transplantation.</li> </ul> <p><b><u>The Non-Hodgkin’s Lymphomas</u></b></p> <p><b>Aggressive Histology NHL Including Diffuse Large B Cell Lymphoma and Aggressive T Cell Lymphomas (AH-NHL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologous stem cell transplantation is the recommended option for eligible chemo-sensitive patients with AH-NHL refractory to or relapsed after primary therapy.</li> <li>• Allogeneic stem cell transplantation is an option for eligible chemo-sensitive patients with refractory or relapsed AH-NHL who are not candidates for autologous stem cell transplantation or who have a syngeneic (identical twin) donor.</li> <li>• Stem cell transplantation is not recommended for patients with AH-NHL as part of primary therapy.</li> </ul> <p><b>Follicular Lymphoma (FL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologous or allogeneic transplantation are options for selected patients with poor prognosis FL that progresses after second-line therapy.</li> </ul>

	<p><b>Burkitt's Lymphoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autologous and allogeneic transplantation are options for selected patients with Burkitt's lymphoma beyond first remission.</li> <li>Stem cell transplantation is not recommended for patients with Burkitt's lymphoma in first complete remission.</li> </ul> <p><b>Mantle Cell Lymphoma (MCL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autologous stem cell transplantation is an option for eligible patients with MCL in first remission.</li> <li>Autologous or allogeneic are options for selected patients with MCL in second remission.</li> </ul>
<p><b>British Committee for Standards in Haematology (BCSH):</b> Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma (2011)</p>	<p><b>Management of relapsed follicular lymphoma:</b></p> <p><u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients who are being reassessed with features of relapsed FL should undergo a biopsy procedure, wherever practicable (1B).</li> <li>The combination of chemotherapy with rituximab should become the standard for those patients who require treatment at the point of relapse and are rituximab naïve as the combination improves all clinically meaningful outcomes, including overall survival, compared to chemotherapy alone (1A).</li> <li>Chemotherapy and rituximab should also be the standard for relapsed FL patients who have received prior rituximab if the patient had previously responded to rituximab (1C).</li> <li>The choice of chemotherapy will depend on characteristics of the patient. Both anthracycline and nucleoside analogue based therapies are active in patients with relapsed and refractory disease (1A)</li> <li>Rituximab maintenance prolongs PFS substantially in patients with relapsed/refractory FL who are rituximab-naïve and respond (partial or complete response) to re-induction therapy with single agent rituximab, chemotherapy or chemotherapy and rituximab (1A)</li> <li>90Y-Ibritumomab tiuxetan is an active treatment approach in patients with relapsed FL and should be considered in older patients and those that are refractory or intolerant to chemotherapy and rituximab (2B).</li> <li>The benefits of high dose therapy with ASCT in relapsed FL need to be balanced against the long term risks of the procedure and considered in the setting of emerging therapies (1B).</li> <li>Patients with localised, symptomatic disease should be considered for palliative radiotherapy, delivering doses of 4 Gy to 24 Gy (1B; see section 5.1.1 → <i>Recommendation: Involved field radiotherapy delivering a dose of 24 Gy in 12 daily fractions is the standard of care (1A).</i>)</li> </ul> <p><b>Management of patients with transformed FL (TFL):</b></p> <p><u>Note:</u> Histological transformation (HT) into an aggressive lymphoma is a frequent event in the natural history and clinical course of patients with FL.</p> <p><u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rituximab-naïve patients with HT of FL should receive rituximab-chemotherapy as treatment of the HT (1B).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL patients with HT who have previously been exposed to rituximab should receive rituximab chemotherapy as treatment of the HT (1C).</li> <li>• Anthracycline-naïve patients should receive a doxorubicin-containing regimen; otherwise, a second-line therapy of the type used for DLBCL is recommended (1B).</li> <li>• HDT with autologous stem cell rescue should be considered in younger and fit patients responding to salvage therapy for HT (2B).</li> <li>• Chemotherapy-naïve patients at the time of HT and those with localised/limited stage disease may have better outcomes and may not require intensification with HDT (2B).</li> </ul> <p><b>The role of autologous and allogeneic transplant in FL:</b>  <u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologous stem cell transplantation has no role in first line therapy for follicular lymphoma outside the setting of a clinical trial (1B).</li> <li>• The benefits of HDT with ASCT in relapsed FL need to be balanced against the long term risks of the procedure and considered in the setting of emerging therapies (1B).</li> <li>• The patients suitable for transplantation with shorter durations of response following first line therapy should be considered for early referral (2C).</li> <li>• RIC-allogeneic transplants should be considered for younger FL patients with early relapse (1B).</li> </ul>
<p><b>Jost (2007):</b> Relapsed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up</p> <p><i>siehe auch: Tilly &amp; Dreyling (2010): Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i>  → <b>Hinweis:</b> kursiver Text, ergänzend aus Tilly &amp; Dreyling 2010</p>	<p><b>Note:</b> Phase II studies combining rituximab (R) with salvage or high-dose chemotherapy clearly suggest superior response and disease-free survival over chemotherapy alone [II, A]. However, impact upon long-term survival still requires confirmation from randomized trials. The following recommendations apply to patients with adequate, anthracycline-containing first-line therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Treatment with curative intent:</u> In suitable patients with adequate performance status (no major organ dysfunction, age below 65 (&lt;65-70) years) conventionally dosed salvage chemotherapy followed by high-dose treatment with stem-cell support in responsive patients is recommended [II, A]. Any of the published salvage regimens such as (R-) DHAP, (R-) ESHAP, (R-) EPOCH, (R-) ICE, etc. may be adequate since comparative trials are lacking. However, the addition of rituximab is not recommended in cases refractory to a previous rituximab-containing chemotherapy regimen. Also, the choice of the high-dose regimen depends on local experience [<i>BEAM (carmustine, etoposide, cytosine-arabinoside and melphalan) is the more frequently used</i>]. Additional involved-field radiation or iceberg radiation may be used especially in the few cases with limited stage disease, but has been never evaluated in controlled trials.</li> <li>• <u>Treatment in patients not suitable for high-dose therapy:</u> The same or other conventionally dosed salvage regimens [e.g. (R)-IMVP16, (R)-GEMOX, etc.] may be used and may be combined with</li> </ul>



	<p>involved-field radiotherapy. Individualized palliative care may be needed in elderly, comorbid, or HIV-positive patients.</p> <p>-----</p> <p><b>Note for LoE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Levels of evidence [I–V] and grades of recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology are given in square brackets. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.</li> </ul>
<p><b>Dreyling et al. (2011):</b> Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p><b>Relapsed disease:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A repeated biopsy is strongly recommended to rule out a secondary transformation into aggressive lymphoma.</li> <li>Selection of salvage treatment depends on efficacy of prior regimens. In early relapses (&lt;12 months), a non-crossresistant scheme should be preferred (e.g. Bendamustine after CHOP or vice versa). Rituximab should be added if the previous antibody-containing scheme achieved &gt;6–12 months duration of remission [IV,C].</li> <li>Radioimmunotherapy represents an effective therapeutic approach especially in elderly patients with co-morbidities not appropriate for chemotherapy. Otherwise, it should be applied preferably as consolidation.</li> <li>Rituximab maintenance for up to 2 years has a favorable side effect profile and, based on a systematic meta-analysis, substantially prolongs PFS and OS in relapsed disease even after antibody-containing induction in patients who have not received antibody as first-line therapy [I, A].</li> <li>High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation prolongs PFS and OS and should be especially considered in patients with short-lived first remissions after R-containing regimens, but its role has to be redefined in the rituximab era [I, B].</li> <li>In selected younger patients with high-risk profile, potentially curative allogeneic stem cell transplantation (preferably with dose-reduced conditioning) may be discussed in relapsed disease.</li> </ul> <p>-----</p> <p><b>Note for LoE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology are given in square brackets. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the expert authors and the ESMO faculty.</li> </ul>
<p><b>Gomez et al. 2010:</b> SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma</p>	<p><b>Rescue treatment:</b></p> <p>Although disease relapse is usually associated with an unfavorable prognosis, rescue treatment is recommended in almost every case. Second responses are attainable and attempts at curative therapy may be appropriate. Patients should be given rescue QT with second-line combinations (ESHAP, DHAP, GPD, ICE, etc.); those presenting with chemo-sensitivity should then be given intensive QT unless it is contraindicated by the patient’s age or comorbidity. Rituximab should</p>

	<p>also be used in delayed relapse cases after an interval exceeding months. Patients who do not respond to rescue treatment have a very poor prognosis and intensive QT should not be considered.</p> <p><i>General regimen</i></p> <p><u>Patients suitable for intensive QT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Remission induction QT: 2–4 cycles Regimen: E-SHAP (Etoposide, Methylprednisolone, Cisplatin, Ara-C), DHAP (Cisplatin, cytarabine, dexamethasone), MINE (mitoxantrone, mesna/ifosfamide and etoposide), ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, Mesna) etc. (± rituximab)</li> <li>• 2. Conditioning chemotherapy (QT) [BCNU, Etoposide, Ara-C, Melfalan (BEAM) or cyclophosphamide, etoposide, carmustine (CVB) regimen] Followed by hematopoietic rescue treatment</li> </ul> <p><u>Patients unsuitable for intensive QT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rescue QT: 4–6 cycles</li> <li>• Regimen: E-SHAP, DHAP, MINE, ICE</li> </ul>
<p><b>Lopez-Guillermo et al. 2010:</b> Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma</p> <p><i>Hinweis: Keine Angabe des LoE</i></p>	<p><b><u>Salvage treatment after relapse:</u></b></p> <p><u>Factors affecting treatment selection</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The most important factors influencing the choice of treatment after relapse are: (i) histology at relapse (particularly, rule out histologic transformation); (ii) first response duration; (iii) clinical factors at relapse (age, general status, general symptoms and other comorbidities and clinical stage); (iv) FLIPI (Follicular Lymphoma-specific International Prognostic Index at relapse).</li> </ul> <p><u>Treatment objectives</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The goals of rescue treatment after relapse are the efficacy evaluated by response (CR, PR, PD) and survival rates (OS, DFS, PFS, etc.), as well as the safety profile of the therapeutic regimen. The objective of the treatment – i.e. eradication or palliation – is very important when deciding the therapeutic option and, in essence, will depend on the age and condition of the patient and the severity of the disease.</li> </ul> <p><b>Recommendation:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therefore, the recommendation in case of relapse would be to always repeat biopsy, especially in any of the following situations: (i) change in clinical behavior; (ii) rapid growth of adenopathies; (iii) voluminous mass; (iv) appearance of “B” symptoms; (v) high serum lactate dehydrogenase (LDH) levels. <b>(Grade of recommendation D).</b></li> </ul> <p><b><u>Post-induction treatment in relapse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• After relapse, immunochemotherapy followed by maintenance treatment with rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> every 3 months for 2 years) has proven superior to observation with respect to PFS and EFS. Both the EORTC study (updated in 2010; <i>p</i> &lt; 0.07) and metaanalyses (subgroup of relapsed patients) confirm that OS is</li> </ul>

also increased with maintenance versus observation. **(Grade of recommendation A)**

- Patients with FL in relapse, aged < 65 years and high-risk: (i) immunochemotherapy (generally, change first-line chemotherapy regimen used); (ii) after induction, assess maintenance with rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> every 3 months for 2 years) and/or intensification by HSCT (in experienced centers); (iii) these patients are ideal candidates for clinical trials. **(Grade of recommendation: Expert opinion)**
- Patients with FL, aged < 65 years and low-risk: (i) immunotherapy (rituximab) or immunochemotherapy with any of the first-line regimens cited; in localized relapses, radiotherapy may be a reasonable option; (ii) after induction, assess maintenance with rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> every 3 months for 2 years). **(Grade of recommendation: Expert opinion)**
- Patients with FL in relapse, aged < 65 years and high-risk: (i) immunotherapy, immunochemotherapy, radioimmunotherapy or symptomatic palliative treatment, depending on patient's clinical situation and comorbidities; (ii) after induction (if active treatment was performed) assess maintenance with rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> every 3 months for 2 years); (iii) these patients are ideal candidates for clinical trials. **(Grade of recommendation: Expert opinion)**
- Patients with FL in relapse, aged ≥ 65 years and low-risk: (i) therapeutic abstention in asymptomatic patients (GELF criteria); radiotherapy in localized forms, immunotherapy (rituximab alone) or immunochemotherapy; (ii) after induction (if active treatment was performed) assess maintenance with rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> every 3 months for 2 years). **(Grade of recommendation: Expert opinion)**

**Assessment and follow-up of post-induction treated patients:**

- During the maintenance phase in relapse, it is recommended to perform a clinical assessment every 3 months (coinciding with each administration) and evaluation of imaging results (CT scan) every 6 months. Furthermore, it is also suggested to perform immunoglobulin quantification every 6 months. A PET scan is not recommended for FL follow-up. **(Grade of recommendation D)**
- At the end of the maintenance phase, it is recommended to re-evaluate the patient, repeating all tests which gave abnormal values before the start of maintenance. From this perspective, it is recommended to monitor the patient every 4 – 6 months for 5 years and thereafter annually. At every visit, history, physical and analytical examination will be repeated. There is no agreement on the use of imaging tools (CT scan) during follow-up; it is reasonable that these scans be performed annually in the early years. The use of PET is not recommended for FL follow-up. **(Grade of recommendation D)**

*When should the possibility of changing treatment be contemplated?*

- During the maintenance phase, whatever the therapeutic regimen used, if disease progression is demonstrated, usually by clinical data or imaging tools (CT scan), or if there is severe treatment-related toxicity, therapeutic change ( “ rescue treatment ” ) has to

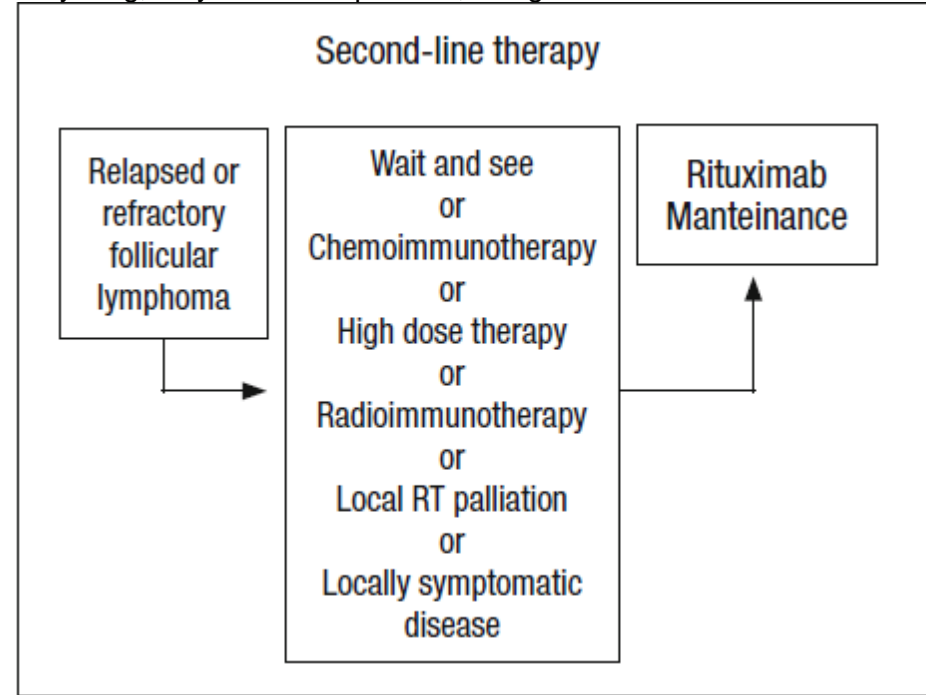
	<p>be considered. <b>(Grade of recommendation D)</b></p> <p><b><u>Subsequent treatments:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Other monoclonal antibodies, vaccines and many drugs with different mechanisms of action are currently under investigation. Allogeneic transplant should be reserved for a very restricted group of young, high-risk patients in specialized and experienced centers. In general, the best option for patients in this situation is to be included in controlled clinical trials. <b>(Grade of recommendation D)</b></li> </ul>
<p><b>McNamara et al. 2012:</b> Guidelines on the investigation and management of follicular Lymphoma.</p>	<p><b>Management of relapsed follicular lymphoma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who are being reassessed with features of relapsed FL should undergo a biopsy procedure, wherever practicable (strong, moderate).</li> <li>• The combination of chemotherapy with rituximab should become the standard for those patients who require treatment at the point of relapse and are rituximab-naïve because the combination improves all clinically meaningful outcomes, including OS, compared to chemotherapy alone (strong, high).</li> <li>• Chemotherapy and rituximab should also be the standard for relapsed FL patients who have received prior rituximab if the patient had previously responded to rituximab (strong, low).</li> <li>• The choice of chemotherapy will depend on the characteristics of the patient. Both anthracycline and nucleoside analogue-based therapies are active in patients with relapsed and refractory disease (strong, high).</li> <li>• Rituximab maintenance prolongs PFS substantially in patients with relapsed/refractory FL who are rituximab-naïve and respond (PR or CR) to re-induction therapy with single agent rituximab, chemotherapy or chemotherapy and rituximab (strong, high).</li> <li>• 90Y-Ibritumomab tiuxetan is an active treatment approach in patients with relapsed FL and should be considered in older patients and those that are refractory or intolerant to chemotherapy and rituximab (weak, moderate).</li> <li>• The benefits of high dose therapy with ASCT in relapsed FL need to be balanced against the long-term risks of the procedure and considered in the setting of emerging therapies (strong, moderate).</li> <li>• Patients with localized, symptomatic disease should be considered for palliative radiotherapy, delivering doses of 4 Gy to 24 Gy (strong, moderate).</li> </ul>

**Rodriguez-Abreu et al. 2010:** SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma.

*Hinweis: Keine Angabe des LoE*

**Second-line therapy:**

- Before any decisions are made in the treatment of relapsed patients, a repeat biopsy is mandatory to rule out FL transformation into large cell aggressive lymphoma. Clinical trial participation is always recommended in relapsed or refractory FL.
- Standard treatment is controversial since it depends on the efficacy of prior treatment, duration of the time-to-relapse, patient's age and histological findings at relapse.
- Re-treating with the same chemotherapy that was initially effective is reasonable, especially after a long remission. Nevertheless, a non-cross-resistant scheme should be preferred (bendamustine or fludarabine after CHOP).
- The addition of rituximab should be considered if its use previously resulted in a durable remission. Rituximab maintenance should be continued since it has been demonstrated to significantly improve overall patient survival in comparison to rituximab treatment at the onset of disease progression, according to a new meta-analysis.
- Radioimmunotherapy has been demonstrated to be an effective second-line treatment even in patients who have a FL recurrence after rituximab exposure.
- High-dose chemoradiotherapy with autologous hematopoietic cell transplantation is effective in relapse FL, although its role needs to be redefined in the rituximab era.
- Allogeneic stem cell transplantation can provide durable long-term molecular remission; however, because of its associated high treatment-related mortality, this modality should be reserved for young, very motivated patients, using suitable donors.



**Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren**

**NHSC (2009):** Pixantrone dimaleate for relapsed or

**Target group:** Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) - relapsed or refractory aggressive, third or fourth line, monotherapy.

refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma	<b>Existing comparators and treatments:</b> Treatment options for relapsed or refractory aggressive NHL include: <ul style="list-style-type: none"><li>• Single agent chemotherapy with vinorelbine, oxaliplatin, ifosfomide, etoposide, mitoxantrone, gemcitabine or rituximab.</li><li>• Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) can be used adjunctively with chemotherapy.</li></ul>
--	--

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Lymphoma, Non-Hodgkin explode all trees	1105
#2	(non hodgkin*):ti,ab,kw or (nonhodgkin*):ti,ab,kw or (non-hodgkin*):ti,ab,kw or (nhl):ti,ab,kw	2006
#3	(burkitt):ti,ab,kw or (African Lymphoma*):ti,ab,kw or (lymphoblastic):ti,ab,kw or (Large Cell Lymphoma*):ti,ab,kw or (ALCL):ti,ab,kw	1852
#4	(Histiocytic Lymphoma*):ti,ab,kw or (DLBCL):ti,ab,kw or (DLCL):ti,ab,kw or (Diffuse Large Lymphoma*):ti,ab,kw or (diffuse large b cell lymphoma*):ti,ab,kw	361
#5	(Diffuse mixed cell lymphoma*):ti,ab,kw or (Mantle cell lymphoma*):ti,ab,kw or (Mantle Zone Lymphoma*):ti,ab,kw or (MCL):ti,ab,kw or (noncleaved cell lymphoma*):ti,ab,kw	175
#6	(Large cell immunoblastic lymphoma*):ti,ab,kw or (Angioimmunoblastic lymphoma*):ti,ab,kw or (Adult T-cell leukemia*):ti,ab,kw or (Adult T-cell leukaemia*):ti,ab,kw or (Adult T-cell lymphoma*):ti,ab,kw	106
#7	(NK-cell leukaemia*):ti,ab,kw or (NK-cell leukemia*):ti,ab,kw or (NK-cell lymphoma*):ti,ab,kw or (follicular lymphoma*):ti,ab,kw	388
#8	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	4018
#9	(#8), from 2007 to 2012	80

#8 eingeschränkt auf Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments

Cochrane Reviews [17] | Other Reviews [24] | Technology Assessments [33]

9 Cochrane Reviews, 24 Other Reviews und 33 Technology Assessments importiert

MEDLINE (PubMed) am 30.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "lymphoma, non hodgkin"[MeSH Terms]	77116
#2	Search ((non hodgkin*[Title/Abstract]) OR nonhodgkin*[Title/Abstract]) OR nhl[Title/Abstract]	29453
#3	Search (((((((((((((((((((((((burkitt[Title/Abstract]) OR African Lymphoma*[Title/Abstract]) OR lymphoblastic[Title/Abstract]) OR Large Cell Lymphoma*[Title/Abstract]) OR ALCL[Title/Abstract]) OR Histiocytic Lymphoma*[Title/Abstract]) OR DLBCL[Title/Abstract]) OR DLCL[Title/Abstract]) OR Diffuse Large Lymphoma*[Title/Abstract]) OR diffuse large b cell lymphoma*[Title/Abstract]) OR Diffuse mixed cell lymphoma*[Title/Abstract]) OR Mantle cell lymphoma*[Title/Abstract]) OR Mantle Zone Lymphoma*[Title/Abstract]) OR MCL[Title/Abstract]) OR noncleaved cell lymphoma*[Title/Abstract]) OR Large cell immunoblastic lymphoma*[Title/Abstract]) OR Angioimmunoblastic lymphoma*[Title/Abstract]) OR Adult T-cell leukemia*[Title/Abstract]) OR Adult T-cell leukaemia*[Title/Abstract]) OR Adult T-cell lymphoma*[Title/Abstract]) OR NK-cell leukaemia*[Title/Abstract])	50890

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	OR NK-cell leukemia*[Title/Abstract] OR NK-cell lymphoma*) OR follicular lymphoma*[Title/Abstract]	
#4	Search ((#1) OR #2) OR #3	119965
#5	Search ((((((2nd[Title/Abstract] OR second[Title/Abstract] OR 3rd[Title/Abstract] OR third[Title/Abstract] OR 4th[Title/Abstract] OR fourth[Title/Abstract]	926113
#6	Search line[Title/Abstract]	379214
#7	Search (#5) AND #6	35448
#8	Search recurrence[MeSH Terms]	146522
#9	Search "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms]	74137
#10	Search ((((((recurren*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR independent[Title/Abstract] OR independence[Title/Abstract] OR resistant[Title/Abstract] OR resistance[Title/Abstract] OR recrudescence[Title/Abstract]	1518045
#11	Search (salvage therapy[MeSH Terms]) OR salvage therap*[Title/Abstract]	10586
#12	Search (((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	1626799
#13	Search (#4) AND #12	23998
#14	Search ((((((HTA[Title/Abstract] OR (technology assessment*[Title/Abstract])) OR (technology report*[Title/Abstract])) OR (systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (meta-analysis[Title/Abstract] OR (meta-analyt*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))	85765
#15	Search (#13) AND #14	84
#16	Search (#4) AND #12 Filters: Meta-Analysis	70
#17	Search (#4) AND #12 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews	260
#18	Search (#4) AND #12 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	260
#19	Search (#15) OR #18	275
#20	Search (#15) OR #18 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	153

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 24.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "lymphoma, non hodgkin"[MeSH Terms]	77068
#2	Search ((((((non hodgkin*[Title/Abstract] OR nonhodgkin*[Title/Abstract] OR burkitt*[Title/Abstract] OR lymphoblastic[Title/Abstract] OR "mantle cell"[Title/Abstract] OR diffuse[Title/Abstract] OR aggressive[Title/Abstract]	241661
#3	Search lymphom*[Title/Abstract]	119298
#4	Search (#2) AND #3	47559
#5	Search ((nhl[Title/Abstract] OR DLBCL[Title/Abstract]) OR MCL[Title/Abstract]	16314
#6	Search ((#1) OR #4) OR #5	98292
#7	Search guideline*[Title]	43193
#8	Search (#6) AND #7	92
#10	Search ((#1) OR #4) OR #5 Filters: Guideline; Practice Guideline	84
#11	Search (#8) OR #10	137
#12	Search (#8) OR #10 Filters: Publication date from 2007/01/01 to	65



Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	2012/12/31	

#12: 51 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip und DAHTA sowie auf den Internetseiten des G-BA, IQWiG, NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Non-Hodgkin und Lymphoma in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **264** Quellen.

## Literatur:

**Boland A, Bagust A, Hockenull J, Davis H, Chu P, Dickson R.** Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Health Technol Assess* 2009; 13 (Suppl 2): 41-8.

**Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).** Non-Hodgkin-Lymphome. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/013. Frankfurt am Main: GPOH, 2009 .

**Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U.** Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6 vi59-vi63.

**Fischer M, Grünwald F, Knapp WH, Trümper L, Schilling Cv, Dreyling M.** Radioimmuntherapie des CD20-positiven follikulären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms. Stand: 12/2011. Göttingen: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN), 2011 .

**Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2010; 49 (1): 3-12.

**Gomez CJ, Sabin DP, Provencio PM, Rueda DA, Isla CD.** SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12 (11): 765-9.

**Imrie K, Rumble RB, Crump M, Advisory Panel on Bone Marrow and Stem Cell Transplantation, Hematology Disease Site Group.** Stem cell transplantation in adults: recommendations. Toronto (ON): Cancer Care Ontario, 2009 .

**Jost L.** Newly diagnosed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 2): ii55-ii56.

**Kyle F, Hill M.** NHL (diffuse large B-cell lymphoma). *Clin Evid (Online)* 2010; pii (2401).

**Lopez-Guillermo A, Caballero D, Canales M, Provencio M, Rueda A, Salar A.** Clinical practice guidelines for first-line/after-relapse treatment of patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (Suppl 3): 1-14.

**McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, Marcus R, Montoto S, Ramsay A, Wong W, Ardesna K.** Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. London: British Committee for Standards in Haematology (BCSH), 2011 .

**McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, Marcus R, Montoto S, Ramsay A, Wong WL, Ardesna K.** Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 156 (4): 446-67.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Non-Hodgkin`s Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012 .

**National Horizon Scanning Centre (NHSC).** Pixantrone dimaleate for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Birmingham: NHSC, 2009 .

**Pohar R, Nkansah E.** Radioimmunotherapies for non-hodgkin lymphoma: systematic review of clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2009.

**Rodriguez-Abreu D, Llanos MM, Provencio PM, Rueda DA, Isla CD.** SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2010; 12 (11): 760-4.

**Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N.** High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (1): CD007678.pub2.

**Siddhartha G, Vijay P.** R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature. *J Hematol Oncol* 2009; 2 14.

**Tilly H, Dreyling M.** Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v172-v174.

**Wake B, Hyde C, Bryan S, Barton P, Song F, Fry-Smith A, Davenport C.** Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6 (3): 1-85.

**Zelenetz AD, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, Bellam N, Byrd JC, Czuczman MS, Fayad LE, Glenn MJ, Gockerman JP, Gordon LI, Harris NL, Hoppe RT, Horwitz SM, Kelsey CR, Kim YH, LaCasce AS, Nademanee A, Porcu P, Press O, Pro B, Reddy N, Sokol L, Swinnen LJ, Tsien C, Vose JM, Wierda WG, Yahalom J, Zafar N.** Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 (5): 484-560.