

Follikuläre Lymphome

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Sigrid Machherndl-Spandl (OKL)
Leitlinie geprüft von:	FÄ Dr. Natalia Magdalena Rotter (OKL); Prim. Dr. Johannes Andel (SR); Prim. Dr. Ernst Rechberger (RI); OA Dr. Gregor Aschauer (OKL)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Sigrid Machherndl-Spandl Leitliniengruppe Protokoll v. 10.01.2018 Revision v. 22.01.2020

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	3
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	Diagnostik.....	3
2.2	Weitere Diagnostik vor Therapie (für go-go und slow-go Patienten).....	3
2.3	Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation.....	4
2.4	Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI).....	4
2.5	Fertilität.....	5
3	Behandlungsplan	6
3.1.	Erstlinientherapie.....	6
3.2	Rezidivtherapie/Zweitlinientherapie.....	8
4	Besondere klinische Situationen	9
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	10
5.1	Responsekriterien für Non-Hodgkin-Lymphome.....	10
5.2	Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss.....	12
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	13
7	Literatur/Quellenangaben	13
	Anhang: Studienblatt	15
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	16

1 Allgemeines

- Die Therapie der (PCFCL) primär kutanen Keimzentrumslymphome (Borrelien-PCR!) wird nicht in der vorliegenden SOP abgehandelt.
- Follikuläre Lymphome Grad 3B werden als aggressives Lymphom betrachtet und sind entsprechend der Empfehlungen wie ein „Diffus großzellige B-Zellymphom“ zu behandeln (siehe [Leitlinie DLBCL](#)).

2 Diagnostik und Scoring**2.1 Diagnostik**

Histologische Diagnose auf der Basis einer operativen Lymphknotenexstirpation, bei nicht zugängigen (z.B: retroperitonealen) Lymphknoten kann alternativ eine Lymphknotenbiopsie vorgenommen werden. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) ist nicht ausreichend. Der histologische Bericht sollte die Diagnose entsprechend der WHO Klassifikation benennen und das Grading (Grad 1-2, 3A oder 3B) festlegen. Eine Diagnosedstellung nur aus dem Knochenmark ist nicht ausreichend, da kein Grading möglich ist.

2.2 Weitere Diagnostik vor Therapie (für go-go und slow-go Patienten)

3. Anamnese, insbesondere von B-Symptomen, Körperliche Untersuchung
4. Peripheres Blut
 - a. Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten
 - b. BSG, Gesamteiweiß, Immunglobuline quantitativ, bei V.a. auf Paraproteinämie Immunelektrophorese, β_2 -Mikroglobulin
 - c. GOT, GPT, AP, γ -GT, Bilirubin, Kreatinin, GFR, Harnsäure, Blutzucker, LDH
 - d. Quick-Wert, PTT
 - e. Virusserologie (Hep B, C, HIV)
 - f. Oberflächenmarker durch FACS-Analyse (nur bei leukämischem Verlauf): kappa/lambda, CD 19, 20, 5, 23, 10, 75 *
 - g. Molekularbiologie: IgH, bcl2 *
5. Knochenmarkspunktion
 - a. Knochenmarkzytologie* , FACS Marker siehe oben, Knochenmarkhistologie (IHC: CD 20, 3, 5, 10, Bcl2, Bcl6, Cyclin D1, CD21 oder CD23)*
 - b. Zytogenetik (FISH, PCR) für (14;18) zur Differenzierung zu anderen indolenten NHL*
 - c. Molekularbiologie: IgH, bcl2*
6. Bildgebung/Sonstiges
 - a. CT Hals/CT Thorax/CT Abdomen (PET nur bei Stadium I/II vor lokaler Radiatio, um ein limitiertes Stadium abzusichern)
 - b. (alternativ: Sonographie zur Verlaufskontrolle)
 - c. Herzultraschall (LVEF in %), EKG

* nicht obligat bei „watch and wait“ - Strategie, wenn durch andere Lymphommanifestationen ein fortgeschrittenes Stadium bereits gesichert ist.

2.3 Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
III ₁	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III ₂	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

B-Symptome

- nicht erklärbares Fieber > 38°C
- nicht erklärbarer Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

2.4 Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 4 befallene Lymphknotenregionen ▪ LDH-Erhöhung ▪ Alter > 60 Jahre ▪ Stadium III oder IV ▪ Hämoglobin <12g/dl 		
Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) - Score*		
Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	10-Jahres-Überlebensrate in %
0 - 1	Niedrig	62 – 71
2	Intermediär	48 – 51
3 - 5	Hoch	34 – 36

Solal-Céligny 2004; van de Schans 2009

Fakultativ FLIPI 2

Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2 (FLIPI 2)

- β 2-Mikroglobulin > ULN (upper limit of normal)
- LoDLIN (longest diameter of the largest involved node) longer than 6 cm
- BMI bone marrow infiltration
- Hb < 12g/dl
- Alter > 60 Jahre

Risikogruppe (Anzahl der Faktoren)		3aPFS	5aPFS
low risk	0	90,9%	79,5%
intermediate risk	1-2	69,3%	51,2%
high risk	3-5	51,3%	18,8%

2.5 Fertilität

Männer: Bei einem Teil mit dem CHOP-Protokoll behandelte Männer kommt es innerhalb von 5 bis 7 Jahren zu einer Erholung der Spermatogenese. Da dies im Einzelfall nicht vorhersehbar ist, sollte bei Kinderwunsch vor der Chemotherapie eine Samenkonservierung erfolgen.

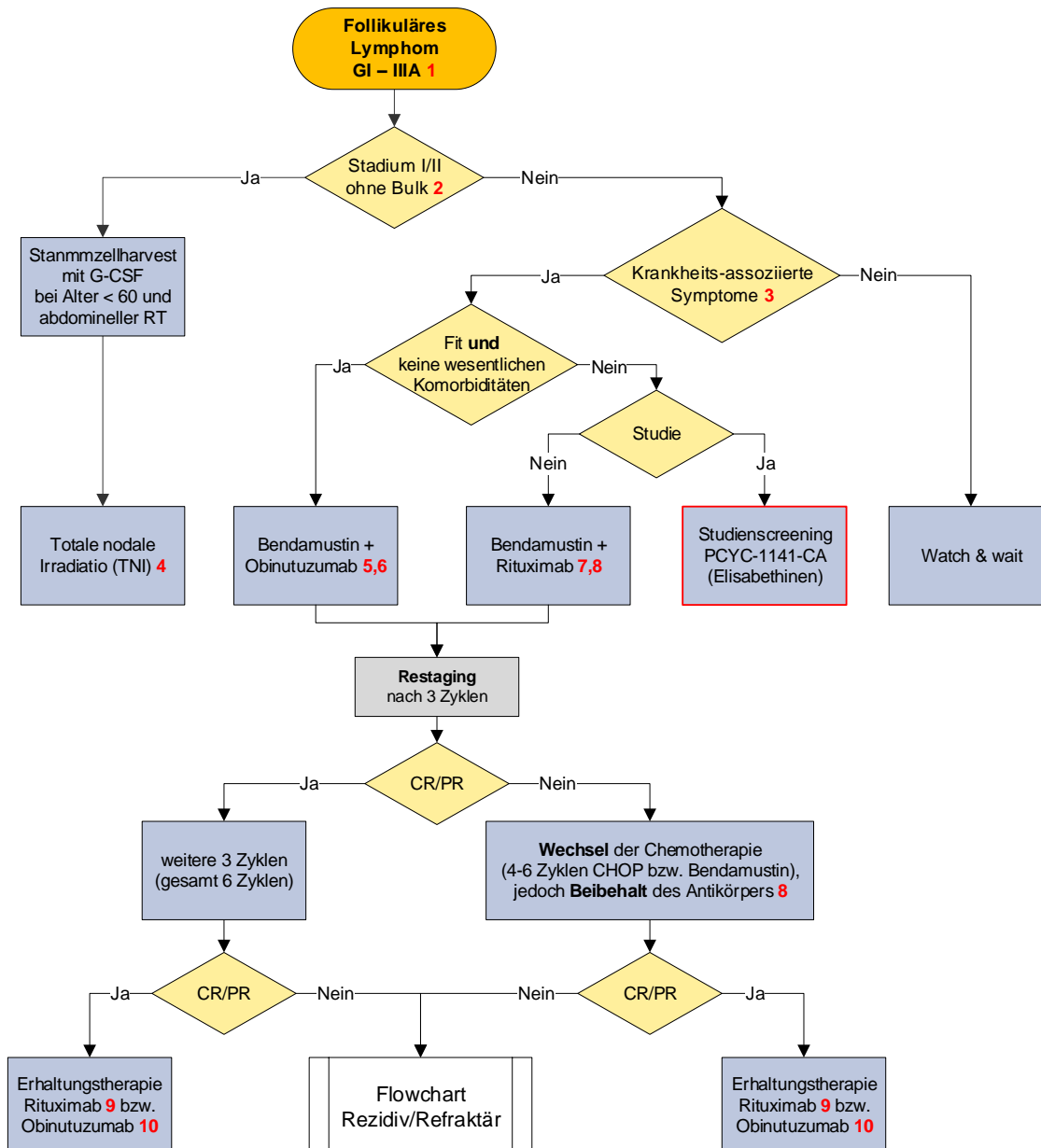
Bei **Frauen** kommt es im Anschluss an eine Behandlung mit CHOP nur selten zu bleibender Amenorrhoe. Häufig ist dagegen eine Verminderung der Ovarialreserve mit vorzeitiger Menopause (letzter Zyklus vor dem 40. Lebensjahr). Das zeitliche Fenster für die Erfüllung eines Kinderwunsches ist insbesondere für Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Chemotherapie das 30. Lebensjahr überschritten haben, kurz. Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch sollten soweit vertretbar, vor Einleitung der Therapie einem reproduktionsmedizinischen Zentrum vorgestellt werden. GnRH Analoga: Der Einsatz von GnRH Analoga zur Ovarialprotektion unter Chemotherapie ist keine Standardtherapie, kann jedoch die ovarielle Funktion und das Risiko einer langfristigen Chemotherapie-induzierten Amenorrhoe senken (Goserelin (Zoladex®) 3.6 mg subkutan alle 4 Wochen: Start 1 Woche vor dem 1. Zyklus Chemotherapie bis 2 Wochen vor oder nach Ende des letzten Zyklus Chemotherapie.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe: Die Kryokonservierung von laparoskopisch entnommenem Ovarialgewebe ist ein neuer, experimenteller Ansatz. Aufgrund der mit dem Alter abnehmenden Follikeldichte im Ovar wird diese fertilitätsprotektive Technik nur bei Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren empfohlen. Die Maßnahme ist partnerunabhängig und würde bei einem späteren erfolgreichen Angehen des Transplantates auch die endokrinologische Situation der Patientin verbessern. Der Zeitbedarf beträgt ca. 2 Tage.

Kontakt: Kepler Universitätsklinikum, Kinderwunsch Zentrum Tel.: 0043 (0)5 7680 84 – 24630.

3 Behandlungsplan

3.1. Erstlinientherapie



1 FL Grad IIIB wird wie DLBCL behandelt.

2 Bulk (Bulky Disease) definiert als LK-Paket/Konglomerat > 7,5 cm

3 Symptomatische Erkrankung, z.B. Anämie, Thrombopenie, rasche Lymphomprogression, Organkompression, B-Symptomatik oder andere Lymphomsymptome

4 Nach 10 Jahren sind ca. 85% der Patienten in Stadium I und 35% in Stadium II (oder LK > 3-5 cm) weiterhin krankheitsfrei. Wenn RT nicht möglich, ist eine systemische Therapie indiziert.

5 Optional CHOP + Obinutuzumab bei jungen Patienten (wegen erhöhter Stammzell-Tox) und bei G IIIA

6 In Subgruppenanalysen ist der Vorteil von Obinutuzumab gegenüber Rituximab deutlicher bei intermediärem und hohem FLIPI.

7 Rituximab-Monotherapie für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand

8 Rituximab + Lenalidomid (RELEVANCE-Studie, NEJM 2018) als Chemotherapie-freie Option

9 Rituximab Erhaltung: alle 8 Wochen 1 x 375 mg/m² über 2 Jahre

10 Obinutuzumab (Gazyvaro®) Erhaltung: alle 8 Wochen 1 x 1.000 mg über 2 Jahre

Ergänzende Erklärungen/Anmerkungen zum Flow Chart „Erstlinientherapie“

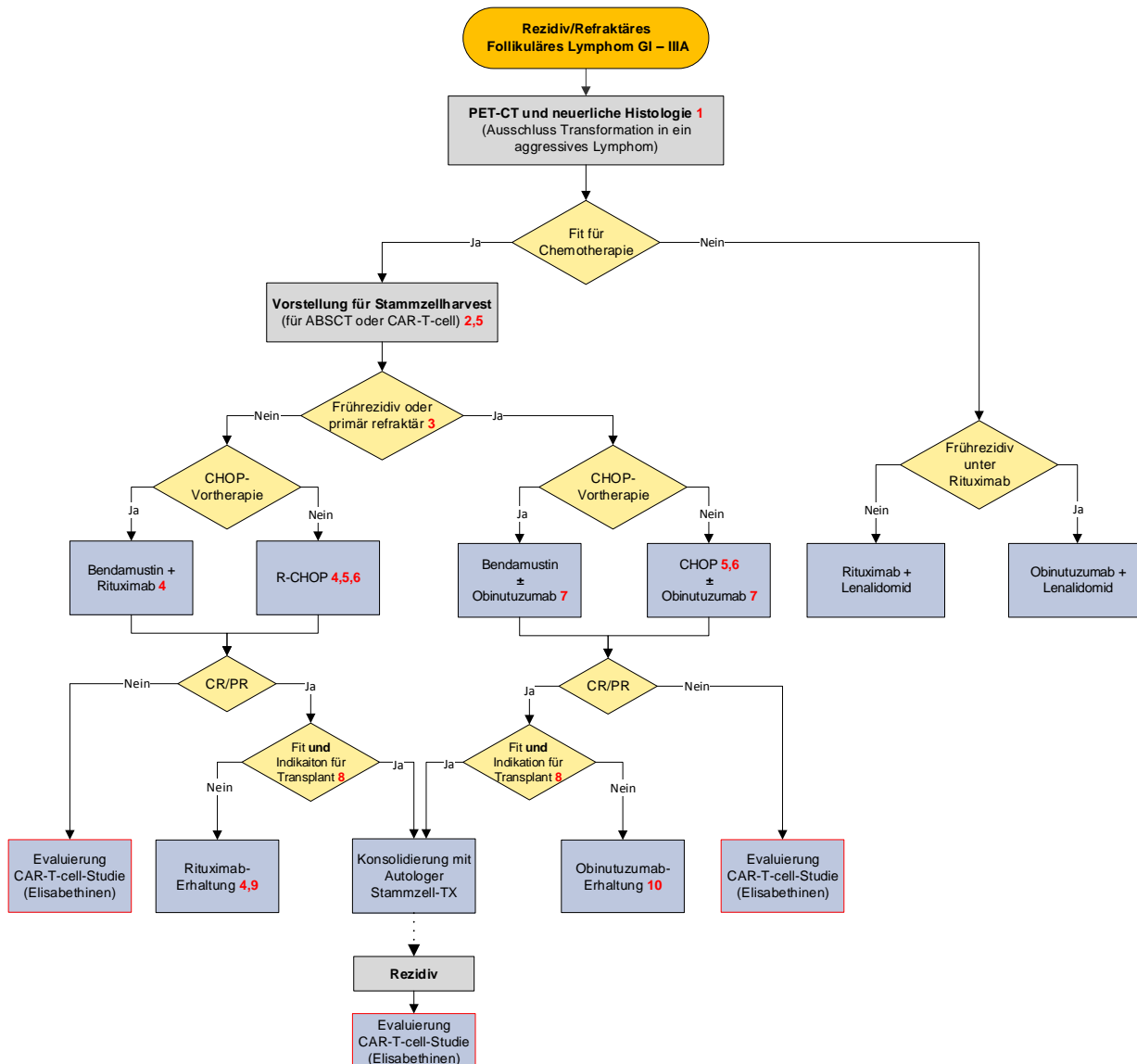
- Dosierung von Bendamustin in Kombination mit Rituximab: 90 mg/m² d1 +2 alle 28 Tage
- Bei Patienten mit Option für eine Autologe TX sollte vor einer evtl. abdominalen involved field radiatio ein peripherer Stammzellharvest erfolgen.

- Zwischenstaging
 - CT der Zielläsionen nach 3 Therapiezyklen
 - Molekularbiologie: bcl2 im PB/ KM, wenn initial klonal bzw. positiv- nur bei TX-Kandidaten

- Abschlussstaging
 - CT Thorax/ Abdomen, CT Hals
 - Molekularbiologie: bcl2 im PB/ KM, wenn initial klonal bzw. positiv- nur bei TX-Kandidaten

- Erhaltungstherapie oder Konsolidierung
 - Beginn: innerhalb von 2 (bis max. 6) Monaten nach der letzten Chemotherapie

3.2 Rezidivtherapie/Zweitlinientherapie



- 1 PET-CT, um den metabolisch am stärksten aktiven Lymphknoten vor der Lymphknotenentnahme zu identifizieren.
- 2 Ein Stammzellharvest ist aufgrund reduzierter Stammzellreserve nach Rezidivtherapie eventuell nicht mehr möglich! Daher ist (v.a. bei geplanter Bendamustin-Rezidivtherapie) ein frühzeitiger Stammzellharvest anzustreben (z.B. vor Therapiebeginn bei fehlender KM-Infiltration oder nach dem 3. Zyklus).
- 3 Frührezidiv oder primär refraktär: <6 Monate nach Ende der Erhaltungstherapie oder weniger als PR auf Erstlinientherapie
- 4 Alternative: Obinutuzumab anstelle Rituximab
- 5 Bei >5 Jahren Remissionsdauer nach Bendamustin ist eine neuerliche Bendamustintherapie möglich.
- 6 R-COMP bei kardialer Erkrankung
- 7 Bei einem Frührezidiv unter Obinutuzumab besteht wegen Refraktärität keine neuerliche Indikation für eine Antikörpertherapie mit Obinutuzumab oder Rituximab!
- 8 Indikation für Transplant: Remissionsdauer <3 Jahre oder High Risk FLIPI; Voraussetzung: Biologisches Alter < 70 Jahre, geringe Komorbidität, ECOG <2
- 9 Rituximab Erhaltung: alle 8 Wochen 1 x 375 mg/m² über 2 Jahre
- 10 Obinutuzumab-Erhaltung nur für jene, die Obinutuzumab in der Rezidivtherapie erhalten haben: alle 8 Wochen 1 x 1.000 mg über 2 Jahre

Ergänzende Erklärungen/Anmerkungen zum Flow Chart „Rezidivtherapie/Zweitlinientherapie“

1. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie, z.B. bei Vorbehandlung mit R-CHOP ist eine Therapie mit R-Bendamustin (oder R-FC) zu empfehlen, bei initialer Therapie mit R-Bendamustin z.B. die Therapie mit R-CHOP oder R-COMP. Erfolgt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten, wird im allgemeinen Rituximab-Refraktärität angenommen und eine Kombination von Obinutuzumab mit Chemotherapie (CHOP oder Bendamustin je nach Vortherapie) behandelt.
2. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (eine Infusion alle 2 Monate über 2 Jahre) verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben und ist in der Rezidivbehandlung zugelassen (bei mindestens 12 Monate anhaltender Remission nach Rituximab-hältiger Therapie), wenn zuvor keine Rituximab-Erhaltungstherapie durchgeführt wurde (!). Keine Empfehlung für eine 2. Rituximab-Erhaltungstherapie!
3. Weitere Therapieoptionen ab dem 2. Rezidiv, wenn keine Teilnahme an der CAR-T-cell-Studie „ELARA“ (Elisabethinen) möglich ist:
 - Idelalisib (unter Cotrimoxazol-Prophylaxe und CMV-Monitoring)
 - Rituximab - Lenalidomid
 - Obinutuzumab - Lenalidomid
 - FC(M) +/- Rituximab oder Obinutuzumab
 - Fludarabin mono
 - 2-CDA mono
 - bei Transformation in hochmalignes Lymphom: R-DHAP, R-ICE
 - Allogene Transplantation
4. Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für Patienten mit einem Rezidiv. Sie kann jedoch bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden (bei mehrfachen Rezidiven, high-risk-Profil oder Rezidiv nach autologer Stammzell-Transplantation)

4 Besondere klinische Situationen

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

5.1 Responsekriterien für Non-Hodgkin-Lymphome

Es stehen derzeit 2 international gültige Klassifikationen zur Responsebeurteilung zur Auswahl (The Lugano Classification 2014; RECIL 2017). In der vorliegenden Leitlinie wird die Lugano-Klassifikation (Cheson BD, 2014) verwendet.

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
Complete Remission	Complete metabolic response	Complete radiologic response (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2 or 3 (1) with or without a residual mass on 5PS (2) It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
Partial Remission	Partial metabolic response	Partial remission (all of the following)
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5 (2) with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size At interim, these findings suggest responding disease At end of treatment, these findings indicate residual disease	$\geq 50\%$ decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm \times 5 mm as the default value When no longer visible, 0 \times 0 mm For a node > 5 mm \times 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
Stable disease	No metabolic response	Stable disease
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 (2) with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	< 50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable

Fortsetzung der Tabelle und **Legende** zur Tabelle auf der nächsten Seite

Response and Site	PET-CT–Based Response	CT-Based Response
Progressive disease	Progressive metabolic disease	Progressive disease requires at least 1 of the following
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 (2) with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	PPD progression:
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by ≥ 50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Abbreviations:

SPS 5-point scale	CT computed tomography
FDG fluorodeoxyglucose	IHC immunohistochemistry
LDi longest transverse diameter of a lesion	MRI magnetic resonance imaging
PET positron emission tomography	PPD cross product of the LDi and perpendicular diameter
SDi shortest axis perpendicular to the LDi	SPD sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions

(1) A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).

(2) PET 5 – Point Scale (Deauville Criteria)

- 1 no uptake above background
- 2 uptake ≤ mediastinum
- 3 uptake > mediastinum but ≤ liver
- 4 uptake moderately > liver
- 5 uptake markedly higher than liver and/or new lesions
- X new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma

5.2 Verlaufskontrollen unter Therapie und nach Therapieabschluss

1. **Therapiebewertung** (Zytoreduktion, Nebenwirkungen) nach der Hälfte der Therapiezyklen und nach Abschluss einer zytostatischen Therapie sowie bei Verdacht auf Progression oder Komplikation:
 - Anamnese und körperliche Untersuchung
 - Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich
 - Ausschluss von Therapiekomplikationen (Leber- Nierenparameter; bei klinischen Verdacht Echokardiographie, Röntgen Thorax, ggf. Lungenfunktion)

2. **Follow up–Minimalanforderung:**
 - in den ersten 2 Jahren** nach Ende der Chemotherapie:
 - 3-monatliche Kontrollen von BB, β 2-MG, CRP, LDH und klinische Untersuchung der Lymphknotenstationen
 - halbjährlich Sonographie, CT alle 6-12 Monate (bevorzugt bei G IIIA);
 - in den nächsten 3 Jahren**
 - halbjährliche Kontrollen von BB, β 2-MG, CRP, LDH und klinische Kontrolle
 - zumindest Sonographie jährlich, CT Verlaufskontrollen alle 12 Monate optional
 - PET bzw. PET-CT nur bei klinischen Konsequenzen bzw. in klinischen Studien (bei positivem Befund histologische Sicherung obligat!)

3. **Impfungen:** Hep B, Influenza empfohlen

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

7 Literatur/Quellenangaben

Grundlage der Empfehlungen der vorliegenden Leitlinie sind die zum Zeitpunkt der Freigabe aktuell gültigen internationalen Empfehlungen von Onkopedia, ESMO und NCCN sowie Übersichtsarbeiten, u.a. aus UpToDate. Die nachfolgenden Quellenangaben zur Leitlinie stellen nur eine Auswahl der Literaturquellen dar, die für die Erkrankung bedeutsam sind. Weitere Literaturquellen sind den internationalen Leitlinien zu entnehmen.

1. Cheson BD. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059ff
2. Younes A et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017) *Annals of Oncology* 2017; 28: 1436ff
3. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al.: Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 104:1258-1265, 2004.
4. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W: The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 108:1504-1508, 2006 .
5. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106:3725-3732, 2005.
6. Dreyling M , Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U: ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Suppl* 6:vi59-63, 2011.
7. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al.: Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:3383-3389, 2005.
8. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al.: Bendamustin plus rituximab is superior in respect of progression free survival and CR rate when compared to CHOP plus rituximab as first-line treatment of patients with advanced follicular, indolent, and mantle cell lymphomas: Final results of a randomized phase III study of the StiL. *Blood*. 2009:#405.
9. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 108:3295-3301, 2006
10. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH et al.: Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized Trials. *J Natl Cancer Inst* 103:1799-806, 2011.
11. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 26:5156-5164, 2008.
12. Dreyling M, Trümper L, von Schilling C, et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma - role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 86:81-87, 2007.

13. Buske C, Dreyling M, Unterhalt M, Hiddemann W. Transplantation strategies for patients with follicular lymphoma. *Curr Opin Hematol* 12:266-272, 2005.
14. Salles GA, Seymour JF, Offner F et al.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 377:42-51, 2011.
15. Mathias J, Rummel, Norbert Niederle, Georg Maschmeyer et al: Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 3)
16. Sehn LH et al. Obinutuzumab plus Bendamustin vs. Bendamustin monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent NHL (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1081-1093
17. Idelalisib for the treatment of indolent non-Hodgkin lymphoma: a review of its clinical potential Barrientos JC *OncoTargets and Therapy* May 2016
18. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma (Review). Gopal AK et al. *N Engl J Med* 2014;370: 1008-1018
19. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party Silvia Montoto et al, *Haematologica* 2013, 98(7)
20. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up M. Dreyling et al, *Annals of Oncology* 27:v83-v90, 2016
21. Flinn IW et al, First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(12): 984-991.
22. Marcus R et al, Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1331-1344
23. Townsend W et al, Obinutuzumab-Based Immunochemotherapy Prolongs Progression-Free Survival and Time to Next Anti-Lymphoma Treatment in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Four-Year Results from the Phase III GALLIUM Study. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 1597.
24. Pott, C., Sehn, L.H., Belada, D. et al. MRD response in relapsed/refractory FL after obinutuzumab plus bendamustine or bendamustine alone in the GADOLIN trial. *Leukemia* (2019)
25. Trotman J et al, Prognostic value of end-of-induction PET response after first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma (GALLIUM): secondary analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 19: 1530-1542.
26. Casulo C, Barr PM. How I treat early relapsing Follicular Lymphoma. *Blood* 2019
27. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. A phase II LYSA study of obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2017;35(suppl 2):52-53. Abstract 37
28. Radford J et al, Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000). *Blood.* 2013 Aug 15;122(7):1137-43.

Anhang: Studienblatt

Alle nachfolgenden Studien Ordensklinikum Linz Elisabethinen, 1. Interne Abteilung (Kontakt Ambulanz 0732 7676 4402)

- **B3281006:** Biosimilar-Studie
- **Studie PCYC-1141-CA:** 1. Linie bei FL bei elderly (> 70 Jahre oder Komorbidität): Ibrutinib + Rituximab vs Rituximab mono.
- **CAR-T-cell-Studie „ELARA“:** Einarmige, multizentrische offene Phase II Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel (CTL019) bei erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem, follikulärem Lymphom.

Einschlusskriterien

Patients eligible for inclusion in this study have to meet **all** of the following criteria:

1. Written informed consent prior to any screening procedures
 2. ≥18 years of age at the time of ICF signature
 3. FL (Grade 1, 2, 3A) confirmed histologically by central pathology review before tisagenlecleucel infusion.
Sufficient formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor samples obtained for this study with a corresponding pathology report must be submitted. If not clinically feasible, an archival tumor biopsy from the most recent relapse may be submitted. However, in case of clinical symptoms, abnormal laboratory tests, and radiological images suggesting histologic transformation, a fresh biopsy will be required. Excisional biopsies should be submitted; if not possible, a core needle biopsy is allowed. Fine needle aspiration (FNA) is not allowed.
 4. FL meeting one of the following criteria:
 - Refractory to a second line or later line of systemic therapy (including an anti-CD20 antibody and an alkylating agent) or relapsed within 6 months after completion of a second line or later line of systemic therapy
 - Relapsed during anti-CD20 antibody maintenance (following at least two lines of therapies as above) or within 6 months after maintenance completion
 - Relapsed after autologous HSCT
- NOTE: Previous treatment with other FL-targeting medications (e.g. PI3K inhibitors) is allowed provided that patients recovered from all treatment-related adverse events.
5. Radiographically measurable disease at screening defined as:
 - At least one nodal lesion greater than 20 mm in the long axis, regardless of the length of the short axis AND/OR
 - Extranodal lesions (outside lymph node or nodal mass, including liver and spleen) greater than 10 mm in long AND short axis
- For detailed information please refer to Appendix 1 Guidelines for efficacy evaluation in lymphoma studies
6. ECOG performance status that is either 0 or 1 at screening
 7. Patients must meet the following laboratory values without transfusion at screening:
 - Absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1,000/mm³ (≥ 1×10⁹/L)
 - Absolute lymphocyte count (ALC) > 300/mm³ (> 0.3×10⁹/L)
 - Absolute number of CD3+ T cells > 150/mm³ (> 0.15×10⁹/L)
 - Platelets ≥ 50 000/mm³ (≥ 50×10⁹/L)
 - Hemoglobin ≥ 8.0 g/dl (≥ 4.9 mmol/L)
 - A serum creatinine of ≤1.5 times ULN or eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²
 - ALT/AST ≤ 5 times the ULN
 - Total bilirubin ≤ 1.5 times ULN (with the exception of patients with Gilbert's syndrome. Patients with Gilbert's syndrome may be included if their total bilirubin is ≤ 3.0 times ULN and direct bilirubin ≤ 1.5 times ULN)
 8. Adequate pulmonary function defined as:
 - No or mild dyspnea (≤ Grade 1)
 - Oxygen saturation measured by pulse oximetry > 90% on room air
 9. Must have a leukapheresis product of non-mobilized cells accepted for manufacturing

Ausschlusskriterien

Patients eligible for this study must not meet any of the following criteria:

1. Evidence of histologic transformation
 2. Follicular Lymphoma Grade 3B
 3. Prior anti-CD19 therapy
 4. Prior gene therapy
 5. Prior adoptive T cell therapy
 6. Prior allogeneic hematopoietic stem cell transplant
 7. Active CNS involvement by malignancy
 8. Active neurological autoimmune or inflammatory disorders (e.g. Guillain-Barre syndrome, Amyotrophic Lateral Sclerosis)
 9. Investigational medicinal product within the last 30 days or five half-lives (whichever is longer) prior to screening
- NOTE: Investigational therapies must not be used at any time while on study until the first progression following tisagenlecleucel infusion
10. Presence of active or prior hepatitis B or C as indicated by serology (for detailed criteria see Appendix 2) Serology must be repeated, if the interval between testing prior to lymphodepletion and tisagenlecleucel infusion exceeds 8 weeks

11. Presence of HIV antibody. Serology must be repeated, if the interval between testing prior to lymphodepletion and tisagenlecleucel infusion exceeds 8 weeks
12. Uncontrolled acute life threatening bacterial, viral or fungal infection (e.g. blood culture positive \leq 72 hours prior to tisagenlecleucel infusion)
13. Cardiac or cardiac repolarization abnormality, including any of the following:
 - o History of myocardial infarction (MI), angina pectoris, or coronary artery bypass graft (CABG) within 6 months prior to starting study treatment
 - o Clinically significant cardiac arrhythmias (e.g., ventricular tachycardia), complete left bundle branch block, high-grade AV block (e.g., bifascicular block, Mobitz type II and third degree AV block)
 - o LVEF $<45\%$ as determined by ECHO or MRA or MUGA
 - o NYHA functional class III or IV (Chavey et al 2001)
14. Previous or concurrent malignancy with the following exceptions:
 - o Adequately treated basal cell or squamous cell carcinoma (adequate wound healing is required prior to enrollment)
 - o In situ carcinoma of the cervix or breast, treated curatively and without evidence of recurrence for at least 3 years prior to enrollment
 - o A primary malignancy which has been completely resected and in complete remission for \geq 3 years at the time of enrollment
15. Pregnant or nursing (lactating) women
NOTE: female study participants of reproductive potential must have a negative serum or urine pregnancy test performed within 24 hours before leukapheresis, lymphodepletion and prior to tisagenlecleucel infusion.
15. Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using highly effective methods of contraception while taking study treatment and for at least 12 months after the tisagenlecleucel infusion and until CAR T-cells are no longer present by qPCR on two consecutive tests. Highly effective contraception methods include:
 - o Total abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the patient. Periodic abstinence (e.g., calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception)
 - o Female sterilization (have had surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy), total hysterectomy, or tubal ligation at least six weeks before taking study treatment. In case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment
 - o Male sterilization (at least 6 months prior to screening). For female patients on the study, the vasectomized male partner should be the sole partner for that patient
 - o Use of oral, (estrogen and progesterone), injected or implanted hormonal methods of contraception or placement of an intrauterine device (IUD) or intrauterine system (IUS), or other forms of hormonal contraception that have comparable efficacy (failure rate $<1\%$), for example hormone vaginal ring or transdermal hormone contraception. In case of use of oral contraception women should have been stable on the same pill for a minimum of 3 months before taking study treatment.
 - o Women are considered post-menopausal and not of child bearing potential if they have had 12 months of natural (spontaneous) amenorrhea with an appropriate clinical profile (e.g. age appropriate history of vasomotor symptoms) or have had surgical bilateral oophorectomy (with or without hysterectomy), total hysterectomy or tubal ligation at least six weeks ago. In the case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment is she considered not of child bearing potential.
 - o NOTE: If local regulations deviate from the contraception methods listed above to prevent pregnancy, local regulations apply and will be described in the ICF.
16. Sexually active males must use a condom during intercourse while taking study treatment and for at least 12 months after the tisagenlecleucel infusion and until CAR T-cells are no longer present by qPCR on two consecutive tests. A condom is required for all sexually active male participants to prevent them from fathering a child AND to prevent delivery of study treatment via seminal fluid to their partner. In addition, male participants must not donate sperm for the time period specified above.
17. Intolerance to the excipients of the tisagenlecleucel cell product

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)
