

# Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

Version 1.0 – Juni 2020  
AWMF-Registernummer: 018/033OL

## Leitlinienreport

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Informationen zum Leitlinienreport</b> .....	<b>5</b>
1.1.	Autoren des Leitlinienreports.....	5
1.2.	Herausgeber .....	5
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie .....	5
1.4.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	5
1.5.	Finanzierung der Leitlinie .....	7
1.6.	Kontakt .....	7
1.7.	Zitierweise des Leitlinienreports .....	7
1.8.	Weitere Dokumente zur Leitlinie .....	7
1.9.	Abkürzungsverzeichnis .....	8
<b>2.</b>	<b>Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie</b> .....	<b>10</b>
2.1.	Adressaten.....	10
2.2.	Zielsetzung .....	10
2.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	11
<b>3.</b>	<b>Zusammensetzung der Leitliniengruppe</b> .....	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Fragestellungen und Gliederung</b> .....	<b>12</b>
<b>5.</b>	<b>Methodisches Vorgehen</b> .....	<b>15</b>
5.1.	Leitlinienadaptation.....	15
5.1.1.	Recherche .....	15
5.1.2.	Auswahl der Leitlinien .....	15
5.1.3.	Leitlinienbewertung.....	15
5.1.4.	Adaptierungsprozess.....	15
5.2.	Systematische Recherchen.....	15
5.2.1.	Suchstrategien .....	16
5.2.2.	Auswahl der Literatur .....	26
5.2.3.	Bewertung der Evidenz .....	26

5.3.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung .....	29
5.3.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	29
5.3.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades .....	29
5.3.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz .....	31
5.4.	Ablauf des Prozesses.....	32
<b>6.</b>	<b>Ableitung der Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>37</b>
6.1.	Bestandsaufnahme .....	37
6.2.	Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller Qualitätsindikatoren).....	37
6.3.	Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sich-tung).....	37
6.4.	Bewertung.....	38
6.5.	Telefonkonferenz .....	40
<b>7.</b>	<b>Reviewverfahren und Verabschiedung .....</b>	<b>41</b>
<b>9.</b>	<b>Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....</b>	<b>52</b>
<b>10.</b>	<b>Verbreitung und Implementierung .....</b>	<b>52</b>
<b>11.</b>	<b>Evidenztabelle und Bewertung der Evidenz mittels GRADE Methodik</b>	<b>53</b>
11.1.	Kapitel 4 Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung .....	53
11.1.1.	Evidenztabelle .....	53
11.1.2.	GRADE-Bewertung.....	96
11.2.	Kapitel 6 Therapie der frühen Stadien .....	100
11.2.1.	Evidenztabelle .....	100
11.2.2.	GRADE-Bewertung.....	117
11.3.	Kapitel 7 Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie in fortgeschrittenen Stadien III und IV..	123
11.3.1.	Evidenztabelle .....	123
11.3.2.	GRADE-Bewertung.....	160
11.4.	Kapitel 8 Systemische Postinduktions-Therapien in der Erstlinientherapie .....	166
11.4.1.	Evidenztabelle .....	166
11.4.2.	GRADE-Bewertung.....	202
11.5.	Kapitel 11 Therapie des Rezidivs .....	206

11.5.1. Evidenztabellen .....	206
11.5.2. GRADE-Bewertung.....	289
11.6. Abkürzungen aus Evidenztabellen .....	304
<b>12. Meta-Analysen .....</b>	<b>310</b>
12.1. Kapitel 6 – Therapie fortgeschrittener Stadien.....	310
12.1.1. Mortality: .....	310
12.1.2. Disease Control:.....	310
12.1.3. Adverse Events (Grade 3 and 4 only): .....	311
<b>13. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>312</b>
<b>14. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>312</b>
<b>15. Anlagen .....</b>	<b>313</b>
15.1. Gliederung S3 Leitlinie follikuläres Lymphom.....	313
15.2. Themen und Fragestellungen .....	313
15.3. Dokumentation Anwesenheiten .....	320
15.4. Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren .....	325
15.4.1. Rechercheauftrag .....	325
15.4.2. Recherchestrategien .....	326
15.4.3. Rechercheergebnisse.....	328
15.5. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen.....	339
<b>16. Literatur .....</b>	<b>350</b>

# 1. Informationen zum Leitlinienreport

## 1.1. Autoren des Leitlinienreports

Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann  
 Dr. Anna-Katharina Zoellner  
 PD. Dr. Nicole Skoetz  
 Tina Jakob

## 1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

## 1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) e.V.



## 1.4. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann Prof. Dr. Michael Herold Prof. Dr. Martin Dreyling Prof. Dr. Wolfram Klapper Dr. med. Michael Unterhalt Prof. Dr. Christian Buske Stellv. PD Dr. Christian Scholz Stellv. PD Dr. Andreas Viardot
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Klaus Herfarth
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	Prof. Dr. Christian Görg Stellv.: Dr. Corinna Trenker Stellv.: Prof. Dr. Ulrich Dührsen
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Ernst Rummeny
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)	PD Dr. Valentin Goede
Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Manfred Wick
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE BV)	Prof. Dr. Christoph Frank Dietrich Stellv.: Prof. Dr. Ulrich Dührsen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. Lorenz Trümper Stellv.: Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Thomas Pfluger Stellv.: Prof. Dr. Andreas Buck Stellv.: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Johannes Rosenbruch
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Falko Fend Stellv.: Prof. Dr. Peter Möller
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)	Prof. Dr. Andreas Schüring Stellv.: Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	PD Dr. Eva Hoster Stellv: Prof. Dr. Ulrich Mansmann
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO)	PD Dr. Michael Sandherr
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Krebsgesellschaft (AIO)	Dr. Lars H. Nipken
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG KBT)	Prof. Dr. Peter Dreger Stellv: Prof. Dr. Nicolaus Kröger Stellv: Prof. Dr. Kai Hübel
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK) in der Krebsgesellschaft	Kerstin Paradies
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie der Krebsgesellschaft (AOP)	Prof. Dr. Peter Möller Stellv.: Prof. Dr. Falko Fend
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie der Krebsgesellschaft (PRiO)	Prof. Dr. Oliver Micke Stellv: Dr. Christoph Stoll
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Krebsgesellschaft (PSO)	Dr. Pia Heußner Stellv: Dr. Friederike Mumm
Arbeitsgemeinschaft Radioonkologie der Krebsgesellschaft (ARO)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Krebsgesellschaft (ASORS)	Dr. Markus Horneber
Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp Stellv: Rainer Göbel

#### Teilnehmende ohne Mandat

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie (OSHO)	PD Dr. Christian Scholz
Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen GmbH (WINHO)	Dr. Walter Baumann
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Prof. Dr. Georg Maschmeyer Stellv: PD Dr. med. Sebastian Fetscher
Kompetenznetz Maligne Lymphome (KML)	Prof. Dr. Kai Hübel PD Bastian von Tresckow
Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome (GLSG)	Dr. Christian Schmidt
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Sabine Kliesch Stellv.: Prof. Dr. Frank-Michael Köhn
Berufsverband der Deutschen Pathologen	Prof. Dr. Falko Fend Prof. Dr. Peter Möller

## 1.5. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.6. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.7. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom, Leitlinienreport 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ)

## 1.8. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Die Leitlinie liegt als Lang- und Kurzversion vor. Außerdem gibt es eine Patientenleitlinie (Laienversion der Leitlinie). Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> )

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/folikulaeres-lymphom/>)
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

## 1.9. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AG PRiO	Prävention und integrative Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AOI	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Krebsgesellschaft e. V.
ASORS	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BNHO	Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland e. V.
CT	Computertomographie
DAG KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DNEbM	Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
DGKL	Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
DGE BV	Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V.
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
DLH	Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe e. V.
EK	Expertenkonsens
e.V.	Eingetragener Verein
FL	Folikuläres Lymphom
GDMS	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V.
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLSG	Deutsche Studiengruppe Niedrigmaligne Lymphome
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCO	Kompetenz-Centrum Onkologie
KK	Konsensus Konferenz
KML	Kompetenznetz Maligne Lymphome
KOK	Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege
LA	Leitlinienadaptation



<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRD	Minimal residual disease
NGC	National Guideline Clearinghouse
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OSHO	Ostdeutsche Studiengruppe für Hämatologie und Onkologie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSO	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SR	Systematische Recherche
WINHO	Wissenschaftliches Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen GmbH

## 2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

### 2.1. Adressaten

Primäre Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die Patienten mit follikulärem Lymphom behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Dazu zählen u.a. Onkologen, Hämatologen, Internisten, Allgemeinmediziner, Strahlentherapeuten, Radiologen, Pathologen, Nuklearmediziner, Radioonkologen, Psychoonkologen und Pflegekräfte. Der Anwendungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Versorgungs- und Rehabilitationssektor.

Zielgruppe der Leitlinie sind auch Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit einem follikulären Lymphom, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind:

- Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger
- Krankenhäuser
- Krankenkassen sowie Vertragsverantwortliche von Integrierten Versorgungsverträgen
- Qualitätssicherungseinrichtungen

### 2.2. Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Das follikuläre Lymphom ist nach den diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen die häufigste bösartige Neubildung aus dem Bereich der malignen Lymphome in den Ländern der westlichen Welt. Die Inzidenz beträgt zwischen 15 und 20 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und hat in den letzten Jahren zugenommen. Die Erkrankung tritt vor allem im höheren Lebensalter auf (Durchschnittsalter bei Diagnosestellung > 60 Jahre) und ist durch ein individuell sehr heterogenes klinisches Erscheinungsbild und eine stark variierende Prognose gekennzeichnet. Einige Patienten haben über Jahre keine oder nur minimale Symptome, die keiner Behandlung bedürfen und eine annähernd normale Lebenserwartung haben. Andere Patienten weisen hingegen bereits bei Diagnosestellung oder kurz darauf Symptome auf und sterben trotz einer Immunchemotherapie innerhalb weniger Jahre.

Folgende Fragestellungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des follikulären Lymphoms werden kontrovers diskutiert und unterschiedlich in der Patientenversorgung umgesetzt:

- Einsatz und Umfang der Strahlentherapie
- Indikation zur Erstlinientherapie
- Wahl der Erstlinientherapie
- Wahl der Rezidivtherapie
- Stellenwert der autologen Transplantation
- Therapie der malignen Transformation in ein hochmalignes Lymphom
- Therapie von FL Grad IIIb
- Zeitplan und Umfang der Nachsorge

Mittels der Beantwortung der Fragen zu diesen Themen in dieser S3-Leitlinie werden richtungsweisende Standards etabliert. Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen.

## 2.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie wird nach Abschluss der Konsultation und Publikation der Version 1 bis zur nächsten Aktualisierung oder maximal für 5 Jahre gültig sein.

Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen der Leitlinien. Bei dringendem Änderungsbedarf sind jedoch auch punktuelle kurzfristige Änderungen möglich. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden: [follikulaeres-lymphom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:follikulaeres-lymphom@leitlinienprogramm-onkologie.de)

### 3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Zusammensetzung der Leitliniengruppe ist im Kapitel 1.9 der Langversion detailliert beschrieben.

### 4. Fragestellungen und Gliederung

Innerhalb der Leitliniensteuergruppe wurde die grundsätzliche inhaltliche Ausrichtung der Leitlinie (geplante Gliederung) erarbeitet.

Im Rahmen des Kick-Off-Meetings wurden die Gliederung und die Leitfragen konsentiert und die Art der Bearbeitungsweise festgelegt. Es wurden für jedes Kapitel eine verantwortliche Kapitleitung bestimmt, sowie Unterpunkteleitungen und Arbeitsgruppen zu den einzelnen Fragestellungen benannt. Die festgelegten Themen und die geplante primäre Bearbeitungsweise (Systematische de-novo-Recherche [SR], Leitlinienadaptation [LA] oder Expertenkonsens [EK]) sind in [Tabelle 2](#) aufgeführt. Eine ausführliche Darstellung der konkreten Fragestellungen zu den Themen befindet sich in Kapitel [15.2](#). Die Fragestellungen wurden im Rahmen des Kick-Off-Meetings konsentiert. Im Rahmen der weiteren Bearbeitung innerhalb der Arbeitsgruppen konnten - basierend auf inhaltlichen Aspekten - Leitfragen sprachlich angepasst und redaktionelle Änderungen wie Zusammenfassung von Unterpunkten vorgenommen werden. Dies wurde auf dem Leitliniensteuergruppen-Kapitelleiter Meeting am 02./03.05.2018 in München im Detail besprochen und von der Leitliniensteuergruppe befürwortet.

**Tabelle 2: Schlüsselfragen und geplante Methode der Beantwortung**

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
<b>Epidemiologie, Risikofaktoren</b>				
<b>Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung</b>	Typischen Symptome			X
	Histologische Diagnostik			X
	Anforderung an die Diagnostik			X
	Prognostische / prädiktive Faktoren			X
	Prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdiagnostik von PET CT, CT und MRD	X		
	Stadieneinteilung			X
	Psycho-Onkologie			X
	Fertilitätsprotektive Maßnahmen			X
<b>Aufklärung des Patienten und Therapieplanung</b>	Aufklärung und Diagnosemitteilung			X
	Therapieplanung			X

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
<b>Therapie des frühen Stadiums</b>	Watch and Wait	X		
	Alleinige Strahlentherapie	X		
	Antikörper Therapie	X		
<b>Therapie des fortgeschrittenen Stadiums</b>	Watch and Wait	X		
	Tumorlast und Symptomatische Erkrankung			X
	Induktionstherapie	X		
<b>Erhaltungstherapie</b>	Erhaltungstherapie nach der Firstline Therapie	X		
	Radio-Immuntherapie	X		
	Konsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation	X		
<b>Subgruppen</b>	Folikuläres Lymphom in situ			X
	Folikuläres Lymphom Grad 3a			X
	Folikuläres Lymphom Grad 3b			X
	Extranodales follikuläres Lymphom			X
	Intestinales follikuläres Lymphom			X
	Cutanes follikuläres Lymphom			X
	Stark begleiterkrankte Patienten			X
<b>Rezidiv</b>	Diagnostik			X
	Histologische Diagnostik			X
	Anforderung an die Diagnostik			X
	Prognostische / prädiktive Faktoren			X
	Stadieneinteilung			X
	Therapie Indikation			X
<b>Therapie des Rezidivs</b>	Neue Substanzen	X		
	(Chemo)-Immuntherapie	X		
	Strahlentherapie	X		

AG	Fragestellung	SR	LA	EK
	Autologe Transplantation	X		
	Allogene Transplantation	X		
	Erhaltungstherapie	X		
<b>Nachsorge und Rehabilitation</b>	Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung			X
	Stellenwert des CT / PET CT / Sonographie / Körperliche Untersuchung hinsichtlich Rezidiv Detektion	X		
	Rezidiv-Verdacht			X
	Früherkennung von Sekundärneoplasien			X
	Rehabilitation			X
<b>Supportivmaßnahmen, Palliativmedizin und komplementäre Verfahren</b>	Supportivtherapie			X
	Palliativtherapie			X
	Komplementäre Verfahren			X
<b>Forschungsziele</b>				X
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, SR = Systematische Recherche				

## 5. Methodisches Vorgehen

### 5.1. Leitlinienadaptation

Die Bewertung der identifizierten Leitlinien erfolgte nach einem formalisierten Verfahren zunächst durch die methodisch ausgewiesenen Mitarbeiter der Klinik I für Innere Medizin Universität Köln (Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology).

#### 5.1.1. Recherche

Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net)) und MEDLINE ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) mit dem Suchbegriff „lymphoma“ nach relevanten Leitlinien gesucht.

#### 5.1.2. Auswahl der Leitlinien

Die Einschlusskriterien für die detaillierte Betrachtung einer Leitlinie waren, dass sie evidenzbasierte Empfehlungen für die Diagnose oder Therapie von Patienten mit einem folliculären Lymphom geben sollten.

#### 5.1.3. Leitlinienbewertung

Von den 26 Suchtreffern zu den teilweise noch in Erstellung befindlichen Leitlinien ist eine Leitlinie zum folliculären Lymphom potentiell relevant und bereits publiziert: [1]. Da die Suche in dieser Leitlinie nur bis 2008 ging, ist davon auszugehen, dass die Evidenz und somit die Empfehlungen nicht mehr aktuell sind. So wurde z.B. 2012 ein Cochrane Review von Schaaf et al. [2] erstellt, das die Evidenz zu dieser Fragestellung systematisch aufarbeitet und in einer Meta-analyse zusammenfasst und als Evidenzgrundlage für die Beantwortung der Schlüsselfrage in der vorliegenden Leitlinie verwendet wird.

#### 5.1.4. Adaptierungsprozess

Da keine Leitlinie methodisch geeignet war, eine der Schlüsselfragen der S3-Leitlinie *Follikuläres Lymphom* zu beantworten, wurde keine Leitlinienadaptation vorgenommen.

### 5.2. Systematische Recherchen

Die systematische Literatursuche basiert auf dem Prinzip der besten verfügbaren Evidenz. Die methodischen und inhaltlichen Ein- und Ausschlusskriterien wurden prospektiv definiert und von einer in der medizinischen Terminologie erfahrenen Bibliothekarin in sensitiven und hochkomplexen Suchstrategien für die jeweilig zu durchsuchende Datenbanken MEDLINE und CENTRAL der Cochrane Library umgesetzt. Für alle Suchstrategien wurden neben dem Datum der Suche auch die Anzahl der erzielten Treffer dokumentiert.

Bei der Literatur-Recherche wurde je nach klinischer Fragestellung nach Volltextpublikationen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), kontrollierter Studien, Kohorten (Nachsorge) und Testgütestudien gesucht. Dazu wurden durch eine Bibliothekarin Suchstrategien erstellt. Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

Es wurden generell die folgenden Einschlusskriterien angewandt:

- Erwachsene Patienten mit einem folliculären Lymphom
- Keine Festlegung auf spezifische Interventionen oder Endpunkte
- Publikation ist einer Fachzeitschrift veröffentlicht (keine Kongressabstracts, keine Studienregistereinträge)
- Volltext in englischer oder deutscher Sprache verfügbar
- Studiendesign: Systematische Übersichtsarbeit oder Metaanalyse oder randomisiert kontrollierte Studie

Mittels dieser generischen Einschlusskriterien konnten Publikationen identifiziert werden, die den einzelnen diagnostischen und therapeutischen Schlüsselfragen zugeordnet wurden und diese hinreichend beantworten konnten. Für spezifische Schlüsselfragen der Rezidivtherapie wurden die generischen Einschlusskriterien um das Studiendesign nicht-randomisierter Studien und prospektiv geplante Studien erweitert.

### 5.2.1. Suchstrategien

Für therapeutische Fragestellungen aller Kapitel, die mittels randomisierter Studien oder systematischer Übersichtsarbeiten beantwortet werden sollten, wurde nur mittels eines Krankheitsfilters (Lymphom) und eines Studienfilters gesucht. Es wurde nicht nach spezifischen Interventionen gesucht. Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht. Insgesamt ergaben die Suchen vom 07. und 08.11.2016 5948 Treffer in allen MEDLINE Datenbanken und 3768 CENTRAL. Ohne Dubletten ergaben sich so insgesamt 8508 Treffer.

#### 5.2.1.1. MEDLINE/Ovid Suchstrategie für Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen vom 08.11.2016

#	Suchen
1	exp LYMPHOMA, NON-HODGKIN/
2	(non-hodgkin\$ or non hodgkin\$ or nonhodgkin\$ or no hodgkin\$ or nhl).tw,kf,ot.
3	(lymph\$ adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
4	lymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	(reticulum adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
6	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$ or diffus\$)).tw,kf,ot.
8	or/1-7
9	LYMPHOMA, FOLLICULAR/
10	(follicul\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
11	(nodular\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
12	((small\$ or large\$) adj4 (follicul\$ adj2 lymph\$)).tw,kf,ot.



#	Suchen
13	((low-grad\$ or low grad\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
14	((centro blast\$ or zentroblast\$) adj (centrocyst\$ or zentrozyt\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
15	(follic\$ adj2 (center\$ or centro\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
16	(brill-symmer\$ or brill symmer\$).tw,kf,ot.
17	*Lymphoma, B-Cell/
18	(indolent\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
19	or/9-18
20	8 or 19
21	(review or review,tutorial or review, academic).pt.
22	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane).tw,sh.
23	(scisearch or psychinfo or psycinfo).tw,sh.
24	(psychlit or psyclit).tw,sh.
25	cinahl.tw,sh.
26	((hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$)).tw,sh.
27	(electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$).tw,sh.
28	(pooling or pooled or mantel haenszel).tw,sh.
29	(peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh.
30	(retraction of publication or retracted publication).pt.
31	or/22-30
32	21 and 31
33	meta-analysis.pt.
34	meta-analysis.sh.
35	(meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh.
36	(systematic\$ adj5 review\$).tw,sh.
37	(systematic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
38	(quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh.
39	(quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh.
40	(quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh.
41	(methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh.
42	(methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh.
43	(integrative research review\$ or research integration).tw.

#	Suchen
44	or/33-43
45	32 or 44
46	20 and 45

**5.2.1.2. Ovid/MEDLINE Suchstrategie am 07.11.2016 für den Zeitraum von 1946 – 07.11.2016 für randomisierte kontrollierte Studien zum folliculären Lymphom:**

#	Suchen
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/
2	(non-hodgkin\$ or non hodgkin\$ or nonhodgkin\$ or no hodgkin\$ or nhl).tw,kf,ot.
3	(lymph\$ adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
4	lymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	(reticulum adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
6	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$ or diffus\$)).tw,kf,ot.
8	or/1-7
9	Lymphoma, Follicular/
10	(follicul\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
11	(nodular\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
12	((small\$ or large\$) adj4 (follicul\$ adj2 lymph\$)).tw,kf,ot.
13	((low-grad\$ or low grad\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
14	((centro blast\$ or zentroblast\$) adj (centrocyst\$ or zentrozyt\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
15	(follic\$ adj2 (center\$ or centro\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
16	(brill-symmer\$ or brill symmer\$).tw,kf,ot.
17	*Lymphoma, B-Cell/
18	(indolent\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
19	or/9-18
20	8 or 19 → Follikuläres Lymphom
21	randomized controlled trial.pt.
22	controlled clinical trial.pt.
23	randomi?ed.ab.

#	Suchen
24	placebo.ab.
25	drug therapy.fs.
26	randomly.ab.
27	trial.ab.
28	groups.ab.
29	or/21-28
30	humans.sh.
31	29 and 30
32	20 and 31 → Follikuläres Lymphom und RCT
33	randomized controlled trial.pt.
34	controlled clinical trial.pt.
35	randomi?ed.ab.
36	placebo.ab.
37	clinical trials as topic.sh.
38	randomly.ab.
39	trial.ti.
40	or/33-39
41	humans.sh.
42	40 and 41
43	20 and 42 → Follikuläres Lymphom und RCT, klein

### 5.2.1.3. Ovid/MEDLINE Suchstrategie am 08.11.2017 für "In-Process & Other Non-Indexed Citations"

#	Suchen
1	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/
2	(non-hodgkin\$ or non hodgkin\$ or nonhodgkin\$ or no hodgkin\$ or nhl).tw,kf,ot.
3	(lymph\$ adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
4	lymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	(reticulum adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
6	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$ or diffus\$)).tw,kf,ot.

#	Suchen
8	or/1-7
9	Lymphoma, Follicular/
10	(follicul\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
11	(nodular\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
12	((small\$ or large\$) adj4 (follicul\$ adj2 lymph\$)).tw,kf,ot.
13	((low-grad\$ or low grad\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
14	((centro blast\$ or zentroblast\$) adj (centrocyst\$ or zentrozyt\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
15	(follic\$ adj2 (center\$ or centro\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
16	(brill-symmer\$ or brill symmer\$).tw,kf,ot.
17	*Lymphoma, B-Cell/
18	(indolent\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
19	or/9-18
20	8 or 19
21	randomized controlled trial.pt.
22	controlled clinical trial.pt.
23	randomi?ed.ab.
24	placebo.ab.
25	clinical trials as topic.sh.
26	randomly.ab.
27	trial.ti.
28	or/21-27
29	humans.sh.
30	28 and 29

#### 5.2.1.4. Suchstrategie für den Cochrane Central Register of Controlled Trials am 08.11.2016

ID	Suche
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees
#2	non-hodgkin* or non hodgkin* or nonhodgkin* or no hodgkin* or nhl
#3	lymph* near/2 sarcom*
#4	lymphosarcom*
#5	reticulum near/2 sarcom*

ID	Suche
#6	(lymphom* near/2 (cleaved* or noncleaved* or grad* or mixed-cell* or pleomorphic*))
#7	(lymphom* near/2 (cleaved* or noncleaved* or grad* or mixed-cell* or pleomorphic* or diffus*))
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees
#10	(follicul* near/2 lymph*)
#11	(nodular* near/2 lymph*)
#12	((small* or large*) near/4 (follicul* adj2 lymph*))
#13	((low-grad* or low grad*) near/1 lymph*)
#14	((centro blast* or zentroblast*) near/1 (centrocyst* or zentrozyt*) adj lymph*)
#15	(follic* near/2 (center* or centro*) near/1 lymph*)
#16	(brill-symmer* or brill symmer*)
#17	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell] explode all trees
#18	(indolent* near/2 lymph*)
#19	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18
#20	#8 or #19
#21	#20 in Trials

#### 5.2.1.5. Medline/Ovid Suchstrategie für klinische Studien der Phasen I, II, III und IV sowie Follow-Up Studien am 11.01.2017

Für einige Fragestellungen wurden auch nicht randomisierten Studien gesucht und der Suchfilter entsprechend angepasst (siehe [Tabelle 2](#)). Die Suche am 01.11.2017 ergab 6649 Treffer in MEDLINE. Es konnten 531 Studien indentifiziert werden, die den Autoren zur Verfügung gestellt wurden.

#	Suchen
1	exp LYMPHOMA, NON-HODGKIN/
2	(non-hodgkin\$ or non hodgkin\$ or nonhodgkin\$ or no hodgkin\$ or nhl).tw,kf,ot.
3	(lymph\$ adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
4	lymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	(reticulum adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
6	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$ or diffus\$)).tw,kf,ot.

#	Suchen
8	or/1-7
9	indolent*.tw,kf,ot.
10	8 and 9
11	LYMPHOMA, FOLLICULAR/
12	(follicul\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
13	(nodular\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
14	((small\$ or large\$) adj4 (follicul\$ adj2 lymph\$)).tw,kf,ot.
15	((low-grad\$ or low grad\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
16	((centro blast\$ or zentroblast\$) adj (centrocyst\$ or zentrozyt\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
17	(follic\$ adj2 (center\$ or centro\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
18	(brill-symmer\$ or brill symmer\$).tw,kf,ot.
19	*LYMPHOMA, B-CELL/
20	(indolent\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
21	or/11-20
22	10 or 21
23	exp Clinical Trial/
24	(clinical* adj25 trial*).tw.
25	clinical trial.pt.
26	((singl* or double* or trebl* or tripl* or quadrupl*) adj25 (blind* or mask*)).tw.
27	PLACEBOS/
28	placebo*.tw.
29	RESEARCH DESIGN/
30	RANDOM ALLOCATION/
31	"therapeutic".hw.
32	or/23-31
33	COMPARATIVE STUDY/
34	exp EVALUATION STUDIES/
35	FOLLOW-UP STUDIES/
36	PROSPECTIVE STUDIES/
37	(control* or prospectiv* or volunteer*).tw.
38	or/33-37

#	Suchen
39	exp CLINICAL TRIALS AS TOPIC/
40	"clinical trial, phase i".pt.
41	clinical trial, phase i.pt.
42	clinical trial, phase ii.pt.
43	clinical trial, phase iii.pt.
44	clinical trial, phase iv.pt.
45	MULTICENTER STUDIES AS TOPIC/
46	"multicenter study".pt.
47	or/39-46
48	CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/
49	controlled clinical trial.pt.
50	(controlled adj3 trial*).kf,tw,ot.
51	or/48-50
52	humans.sh.
53	(32 or 38 or 47 or 51) and 52
54	22 and 53

#### 5.2.1.6. Updatesuche MEDLINE/Ovid Suchstrategie für klinische Studien der Phasen I, II, III und IV sowie Follow-Up Studien am 29.11.2017 für den Zeitraum 11.01.2017-29.11.2017

Die Updatesuche am 29.11.2017 ergab erneute 482 Treffer. Von diesen wurden 37 Publikationen ebenfalls zur Datenextraktion aufgenommen und den Autoren zur Verfügung gestellt.

#	Suchen
1	exp LYMPHOMA, NON-HODGKIN/
2	(non-hodgkin\$ or non hodgkin\$ or nonhodgkin\$ or no hodgkin\$ or nhl).tw,kf,ot.
3	(lymph\$ adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
4	lymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5	(reticulum adj2 sarcom\$).tw,kf,ot.
6	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$)).tw,kf,ot.
7	(lymphom\$ adj2 (cleaved\$ or noncleaved\$ or grad\$ or mixed-cell\$ or pleomorphic\$ or diffus\$)).tw,kf,ot.
8	or/1-7

#	Suchen
9	indolent*.tw,kf,ot.
10	8 and 9
11	LYMPHOMA, FOLLICULAR/
12	(follicul\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
13	(nodular\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
14	((small\$ or large\$) adj4 (follicul\$ adj2 lymph\$)).tw,kf,ot.
15	((low-grad\$ or low grad\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
16	((centro blast\$ or zentroblast\$) adj (centrocyst\$ or zentrozyt\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
17	(follic\$ adj2 (center\$ or centro\$) adj lymph\$).tw,kf,ot.
18	(brill-symmer\$ or brill symmer\$).tw,kf,ot.
19	*Lymphoma, B-Cell/
20	(indolent\$ adj2 lymph\$).tw,kf,ot.
21	or/11-20
22	10 or 21
23	exp CLINICAL TRIAL/
24	(clinical* adj25 trial*).tw.
25	clinical trial.pt.
26	((singl* or double* or trebl* or tripl* or quadrupl*) adj25 (blind* or mask*)).tw.
27	PLACEBOS/
28	placebo*.tw.
29	RESEARCH DESIGN/
30	RANDOM ALLOCATION/
31	"therapeutic".hw.
32	or/23-31
33	COMPARATIVE STUDY/
34	exp EVALUATION STUDIES/
35	FOLLOW-UP STUDIES/
36	PROSPECTIVE STUDIES/
37	(control* or prospectiv* or volunteer*).tw.
38	or/33-37
39	exp Clinical Trials as Topic/



#	Suchen
40	"clinical trial, phase i".pt.
41	clinical trial, phase i.pt.
42	clinical trial, phase ii.pt.
43	clinical trial, phase iii.pt.
44	clinical trial, phase iv.pt.
45	MULTICENTER STUDIES AS TOPIC/
46	"multicenter study".pt.
47	or/39-46
48	CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC/
49	controlled clinical trial.pt.
50	(controlled adj3 trial*).kf,tw,ot.
51	or/48-50
52	humans.sh.
53	(32 or 38 or 47 or 51) and 52
54	22 and 53
55	limit 54 to ed=20170111-20171129

### 5.2.2. Auswahl der Literatur

Die durch die systematische Suche gefundenen Referenzen wurden durch zwei Methodiker unabhängig voneinander auf Relevanz für die vorliegende Leitlinie gescreent. Hierbei wurden systematische Übersichtsarbeiten, sowie Einzelstudien berücksichtigt. Gemäß den Cochrane-Richtlinien wurden Studien nicht ausgeschlossen, in denen vordefinierte Endpunkte nicht berichtet wurden, die aber ansonsten der definierten Fragestellung entsprachen.

In einem Arbeitsgruppentreffen im Juni 2017 wurden alle identifizierten Referenzen vorgestellt. Anschließend wurden je Kapitel Online-Meetings vereinbart, in denen die Vollständigkeit der Literatur mit den Arbeitsgruppenleitenden geprüft und die Fragestellungen je Kapitel spezifiziert wurden. Studien und systematische Übersichtsarbeiten, die als Volltext publiziert waren und zur Beantwortung einer der Schlüsselfragen beitrugen, wurden folgend in Evidenztabelle extrahiert. Wenn systematische Übersichtsarbeiten gefunden wurden, die zur Beantwortung der Fragestellungen herangezogen werden konnten, wurden diese extrahiert. Die enthaltenden Einzelstudien wurden dann nicht zusätzlich extrahiert. Im Anschluss wurden die Evidenzkörper je nach Fragestellung nach dem GRADE-Schema bewertet und den Autoren zur Verfügung gestellt.

Entsprechend der Kapitel, für die eine Literaturrecherche durchgeführt werden sollte (Kapitel 2e, 5, 6, 7, 10, 12a), wurden die Referenzen mitsamt pdf-Volltexten in dem Literaturverwaltungsprogramm EndNote in Ordner sortiert. So konnten letztendlich für das Unterkapitel 2e (Prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdiagnostik von PET CT, CT und MRD) 72 relevante Publikationen identifiziert werden. Die Daten von sechs systematischen Übersichtsarbeiten wurden extrahiert, sowie von 32 Einzelstudien. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass für dieses Kapitel die Extraktion der bereits in den systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen enthaltenen Einzelstudien explizit vereinbart wurde, da sie für die Beantwortung der Schlüsselfragen als ungeeignet eingestuft wurden. Für das Kapitel 5 (Therapie des frühen Stadiums) konnten 42 Referenzen gefunden werden. Davon wurden acht Studien zur Beantwortung der Schlüsselfragen extrahiert. Für Kapitel 6 (Therapie des fortgeschrittenen Stadiums) wurden 106 Referenzen identifiziert. Zur Beantwortung der Schlüsselfragen wurden 6 systematische Übersichtsarbeiten und 21 Einzelstudien herangezogen und extrahiert. Die Suche für Kapitel 7 (Erhaltungstherapie) ergab 95 relevante Referenzen. Extrahiert wurden Daten aus 15 systematischen Übersichtsarbeiten und zehn weitere Einzelstudien. Von den 102 relevanten Referenzen, die für Kapitel 10 (Therapie des Rezidivs) identifiziert wurden, konnten Daten aus neun systematischen Übersichtsarbeiten und weiteren 58 Einzelstudien extrahiert werden, die zur Beantwortung der Schlüsselfragen potenziell relevant waren. Die Schlüsselfragen zu den einzelnen neuen Substanzen wurden nach Abstimmung bei der zweiten Konsensuskonferenz zusammengefasst, sodass die Evidenz nicht für einzelne Empfehlungen zugrundegelegt wurde. Für das Unterkapitel 12a (Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung) ergab die Suche nach Evidenz zur Beantwortung der Schlüsselfragen keine ausreichende Grundlage. Nach Rücksprache mit den Arbeitsgruppenleitenden und der Leitlinienkoordination wurden die Empfehlungen dieses Unterkapitels mittels Expertenenkonsens entwickelt.

### 5.2.3. Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker der Klinik 1 für Innere Medizin der Universität Köln (Evidence-based Oncology) entsprechend den Kriterien der EbM. Die in den systematischen

Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftlern (PD Dr. Nicole Skoetz, Tina Jakob, Marius Goldkuhle) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten.

Die Resultate der Bewertung sind in Kapitel 11 aufgeführt (siehe Thema Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung: 11.1, Therapie der frühen Stadien: 11.2, Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie Stadien III und IV: 11.3, Systemische Postinduktions-Therapien in der Erstlinientherapie 11.4, Therapie des Rezidivs: 11.5) in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und boten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage. Weiterhin wurde die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz nach dem GRADE-Systems angewendet, um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde liegt, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Die Studien wurden zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle und als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen den Experten der Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt.

#### 5.2.3.1. **Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE**

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema [3]. Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung beim Kick-Off Meeting priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gehen die als wichtig und patienten-relevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wird. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungs-bedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führen folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika [4]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [4]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [5]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [6]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [7]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [8]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [9]

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [10]

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

Bedeutung der Evidenzgraduierung gemäß der GRADE Working Group ([www.grade.pro.org](http://www.grade.pro.org)):

**Tabelle 3: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE**

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

## 5.3. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

### 5.3.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 4), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 4: verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die Empfehlungsgrade berücksichtigen neben der Qualität der Evidenz auch die klinische Relevanz des Ergebnisparameters, das Ausmaß des Effektes und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem. Bei der Empfehlungsgraduierung innerhalb dieser Leitlinie wurde nicht der Evidence-to-decision Framework von GRADE angewendet, da dieser aufgrund der nur 2-stufigen Graduierung nicht direkt auf die Leitlinien des Onkologischen Leitlinienprogramms übertragbar ist.

Es wurden zudem Statements zu Fragestellungen gebildet, bei denen keine randomisierten Studien oder heterogene Evidenz vorhanden sind. Diese Statements wurden auf Grundlage von Expertenmeinungen oder Studienergebnissen gebildet und entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens als Statement oder als Expertenkonsens verabschiedet.

### 5.3.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE. Hohes Vertrauen in die Evidenz bedeutet in diesem Fall, dass man sich sehr sicher sein kann, dass der wahre Effekt nahe dem Effektschätzer liegt. In solchen Fällen sollen die Empfehlungen in der Regel zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

- Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

- Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

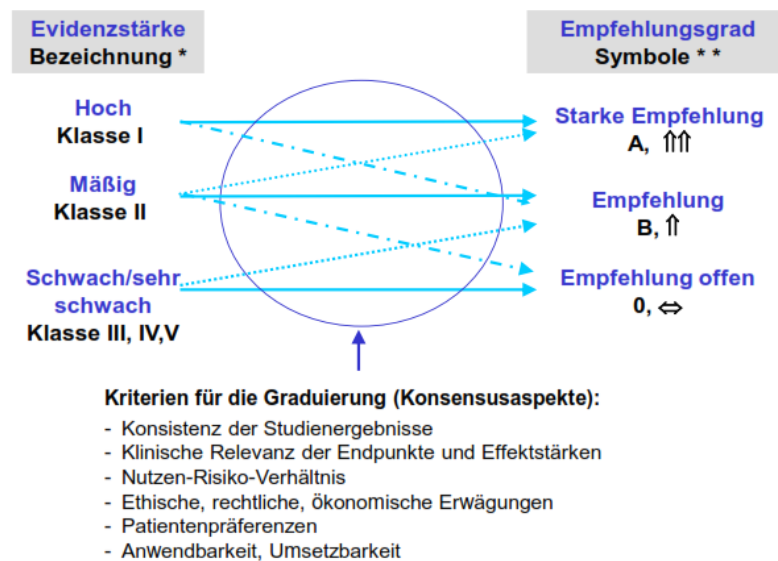
- Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.



\*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;  
 \*\*: Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption mitn Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [11]

### 5.3.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Die Leitlinienentwicklung für die S3-Leitlinie fand in Anlehnung an die AWMF-Empfehlungen zur Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie statt. Im Anschluss an die systematische Recherche wurde das verfügbare Wissen bewertet und über einen strukturierten interdisziplinären Konsens Handlungsempfehlungen abgeleitet. Der Prozess der Konsensusfindung wurde unter Beratung und Mitwirkung von zwei neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren geführt. Eingesetzt wurden Techniken des nominalen Gruppenprozesses und der formalen Konsensuskonferenz.

Es fanden zwei Präsenz Konsensus Konferenzen statt. Im Vorfeld zu beiden Konferenzen wurden Online Abstimmungen durchgeführt und deren Ergebnisse den Teilnehmern im Vorfeld der Präsenz Treffen zur Verfügung gestellt.

Jeder schriftlich von der teilnehmende Fachgesellschaft / AG innerhalb der DKG sowie DLH ernannte Mandatsträger erhielt im Konsensusverfahren eine Stimme.

Ausschließlich die benannten Mandatsträger waren in den Abstimmungsprozessen stimmberechtigt. Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und hinzu geladene Experten hatten lediglich beratende Funktion und waren nicht stimmberechtigt.

Eine Empfehlung galt ab einer Zustimmung von mindestens 75% als angenommen. Ab einer Zustimmung von mindestens 95% wurde der Konsens als starker Konsens bezeichnet. Siehe hierzu auch Tabelle 5.

**Tabelle 5: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

## 5.4. Ablauf des Prozesses

### 5.4.1.1. Leitliniensteuergruppenmeeting 14.06.2016 / 17.11.2016 in München

*Teilnehmer siehe Anhang 15.2*

Das erste Leitliniensteuergruppenmeeting fand am 14.06.2016 in München statt. Hierbei wurde die Leitliniensteuergruppe von Professor Dr. W. Hiddemann über das Projekt informiert und die grundsätzliche Planung (Auswahl der an der Leitlinienerstellung beteiligten Organisationen, geplante Gliederung, Zeitplan) besprochen. Es wurde die methodische Begleitung und Übernahme der systematischen Recherche durch die Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology, geleitet von Frau PD Dr. N. Skoetz, besprochen.

Im zweiten Leitliniensteuergruppenmeeting am 17.11.2016 in München wurden die Rückmeldungen der angeschriebenen Organisationen besprochen und die Vollständigkeit der beteiligten Organisationen diskutiert. Zur Vorbereitung des Kick-Off-Meetings wurden Schlüsselfragen entworfen, die Art der Bearbeitung diskutiert und der Zeitplan angepasst.

### 5.4.1.2. Kick-Off Meeting 08.02.2017 in München

*Teilnehmer siehe Anhang 15.2*

Das Kick-Off Meeting wurde von Herrn Prof. Dr. W. Hiddemann geleitet, aufgrund von Flugausfällen in Berlin konnten Herr T. Langer (Deutsche Krebsgesellschaft) und Frau Dr. M. Nothacker (AWMF) kurzfristig nicht teilnehmen. Herr Hiddemann stellte das Onkologische Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe vor. Hiernach wurden die Leitliniensteuergruppe der Leitlinie und die zur Mitarbeit eingeladenen Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften innerhalb der AWMF und der Krebsgesellschaft und sonstiger Organisationen vorgestellt und von den Teilnehmern bestätigt.

Frau PD Dr. N. Skoetz erläuterte die Methodik zur Leitfragenerstellung, die Syntax der Empfehlung, sowie die systematische Recherche und den Expertenkonsens.

Es wurden die Gliederung und Leitfragen durch Herrn Prof. Dr. W. Hiddemann präsentiert. Nach Diskussion und Ergänzungen wurden die Leitfragen verabschiedet, 37



Leitfragen sollten als Experten Konsens beantwortet werden und für 16 Leitfragen sollte eine systematische Recherche durchgeführt werden.

Es wurden für jedes Kapitel eine Arbeitsgruppe mit Arbeitsgruppenleitern gegründet (siehe 4.1).

Herrn Prof. Dr. W. Hiddemann stellte den AWMF Leitfaden zum Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten vor. Das durch die Leitliniensteuergruppe beschlossene Prozedere, eine Kommission zur Bewertung der potenziellen Interessenkonflikte zu gründen, wurde angenommen. Weiterhin wurde beschlossen zum Ausschluss einer Beeinflussung des Abstimmungsergebnisses durch potenzielle Interessenkonflikte bei den Konsensuskonferenzen, bei Empfehlungen bei denen ein potenzieller Interessenskonflikt entstehen könnte, eine Doppelabstimmung (mit Stimmberechtigten mit moderaten Interessenkonflikten und ohne) durchzuführen (siehe auch 8).

Der weitere Zeitplan wurde festgelegt und ein Autorentreffen für den 30.06.2017 beschlossen.

#### **5.4.1.3. Autorentreffen 30.06.2017 in München**

*Teilnehmer siehe Anhang 15.2*

Das Autorentreffen wurde von Frau PD Dr. N. Skoetz geleitet. Frau PD Dr. N. Skoetz erläuterte den Ablauf der Erstellung von evidenzbasierten / Experten Konsens Empfehlungen, sowie die Schritte der Hintergrundtexterstellung und Literaturverweise mit Datenbanken. Im Anschluss erfolgte eine Diskussion mit den Teilnehmern zu der praktischen Anwendung bei der Leitlinienerstellung. Es wurde eine Erstellung der Kapitel Entwürfe bis 04/18 beschlossen.

#### **5.4.1.4. Leitliniensteuergruppen-Kapitelleiter Meeting 02./03.05.2018 in München**

*Teilnehmer siehe Anhang 15.2*

Das Treffen wurde von Herrn Prof. Dr. W. Hiddemann geleitet. Im Vorfeld des Treffens waren die Kapitelentwürfe in den Arbeitsgruppen erstellt worden und diese den Teilnehmern zur Verfügung gestellt worden. Die Kapitelleiter stellten ihre Kapitel vor, es folgte eine Diskussion durch alle Anwesenden. Frau PD Dr. N. Skoetz und Frau T. Jakob waren am 03.05.18 anwesend, um methodische Fragen zu diskutieren. Es wurde eine methodische Checkliste zur Anpassung der Kapitel für die Autoren erstellt und eine Fertigstellung bis August 2018 beschlossen, um im Vorfeld der Konsensus-konferenz eine Online Abstimmung durchführen zu können.

#### **5.4.1.5. Erste Online Vorabstimmung 30.09.2018- 25.10.2018**

In der ersten Online Vorabstimmung wurden aus allen Kapiteln der Leitlinie durch das OL- Office der DKG die Empfehlungen extrahiert und in das online Portal surveymonkey® zur Abstimmung und Kommentierung eingestellt. Allen Teilnehmern wurden alle Kapitel in Gänze zur Verfügung gestellt. Alle Teilnehmer der Leitlinie wurden über die Online Abstimmung informiert und um Abstimmung und Kommentierung der Empfehlungen gebeten. In der Folge waren die Empfehlungen 14 Tage für die online Abstimmung verfügbar. Hierbei hatten alle beteiligten Fachexperten, die Möglichkeit den Empfehlungsvorschlägen zuzustimmen oder diese abzulehnen und Verbesserungsvorschläge einzubringen. Nach Ende der Online Vorabstimmung wurden alle Kommentare extrahiert und alle Abstimmungsergebnisse ausgewertet. Von 29 Mandatsträgern hatten 28 (nicht abgestimmt: Mandatsträgerin der KOK) über alle

Empfehlungen abgestimmt. Hieraus wurde eine Zusammenfassung generiert, die die Prozentzahl der Zustimmung und alle Kommentare enthielt. Diese wurde den Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt, um zur Konsensus Konferenz Vorschläge zur Umformulierung der Empfehlung / Erwiderungen zu den Kommentaren zu formulieren.

#### 5.4.1.6. Erste Konsensus Konferenz 16.11.2018 in München

*Teilnehmer siehe Anhang 15.2*

Die Moderation erfolgte durch Herrn Dr. M. Follmann (DKG) und Frau Dr. M. Nothacker (AWMF). Wie auf dem Kick-Off Treffen vereinbart, wurde beschlossen eine Doppelabstimmung (mit Enthaltung bei potenziellem Interessenkonflikt der Mandatsträger und ohne Enthaltung) durchzuführen. Es gab keine Gegenstimme gegen dieses Vorgehen, die Teilnehmer wurden einzeln über die Empfehlungen, bei denen ein potenzieller Interessenkonflikt bestehen könnte, informiert. Frau Dr. M. Nothacker stellte die Empfehlungsgraduierung und die strukturierte Konsensfindung für AWMF-Leitlinien dar und erläuterte den Abstimmungsprozesses der KK.

Unter der Moderation von Herrn Dr. M. Follmann und Frau Dr. M. Nothacker wurden die Empfehlungen, die in der Online Vorabstimmung weniger als 95% Zustimmung der Mandatsträger erhalten hatten oder zu der ein inhaltlicher Kommentar abgegeben wurde unter Anwendung des Prozederes zur Strukturierten Konsensfindung diskutiert und abgestimmt.

Empfehlungen, die in der Online-Vorabstimmung einen starken Konsens erreicht hatten und zu denen es keinen inhaltlichen Kommentar gab, wurden – sofern es keine Einwände von den anwesenden Personen gab - als formal angenommen gewertet. Wenn Einwände formuliert wurden, erfolgte die Diskussion und Abstimmung unter Anwendung des Prozederes zur Strukturierten Konsensfindung.

Eine Empfehlung galt in der Konsensuskonferenz ab einer Zustimmung von mehr als 75% als angenommen. Ab einer Zustimmung von mehr als 95% wurde der Konsens als starker Konsens bezeichnet.

Der Konsensusprozess während der Konferenz fand wie folgt statt:

- Vorstellung der vorgeschlagenen Empfehlung inkl. des Hintergrundes ihrer Entwicklung im Rahmen der AGs, der Evidenzgrundlage und der Begründung des Empfehlungsgrades durch die jeweiligen AG-Leiter/Fachexperten;
- Rückfragen und Diskussion durch das Plenum mit ggf. Einbringen von neuen Vorschlägen bzw. Änderungen (alle Kommentare aus der Online-Vorabstimmung waren sichtbar in der Präsentation aufgeführt);
- Abstimmung im anonymen Verfahren mittels TED-Systems;
- Bei fehlendem Konsens: Fortführung der Diskussion und erneute Abstimmung.

Unter Anwendung des vereinbarten Umgangs mit Interessenkonflikten, erfolgte eine Doppelabstimmung im Kapitel „Therapie des Rezidivs“, die keinen Einfluss auf das Ergebnis hatte.

Im Kapitel Supportivtherapie, Palliativmedizin und komplementäre Verfahren, Empfehlung „Betroffene, die am folliculären Lymphom erkrankt sind, sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z.B. Auslage von Flyern) haben“ lag die Zustimmung der Online Vorabstimmung der Mandatsträger bei 88%. In der vor Ort Diskussion konnte sich die Leitliniengruppe nicht auf eine Übernahme in diese Leitlinie einigen. Der Vertreter der Deutschen Gesellschaft für

Palliativmedizin erläuterte die Empfehlung auf Basis der gleichlautenden Empfehlung in der S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung (AWMF- Registernummer 128/001OL) ausführlich. Insbesondere durch die beiden anwesenden Patientenvertreter wurde eine Verunsicherung der Patienten bezüglich des zu erwartenden Krankheitsverlaufes durch eine ausdrückliche Empfehlung auf einfachen Zugang zu Informationen zu palliativmedizinischen Behandlungs- und Versorgungsmöglichkeiten befürchtet.

Nach ausführlicher Diskussion wurde der Übernahme der Originalempfehlung der Querschnittsleitlinie in die vorliegende Leitlinie nicht mehrheitlich zugestimmt. Der Aufnahme in den Hintergrundtext wurde im Konsens (80% Zustimmung) zugestimmt.

Nach Abstimmung aller Empfehlungen, die in der ersten Online Vorabstimmung unter 95% Zustimmung erhalten hatten, wurde das weitere Prozedere mit einer erneuten Online Vorabstimmung gefolgt von einer 2. Konsensus Konferenz festgelegt.

#### **5.4.1.7. Zweite Online Vorabstimmung 10.01.2019- 27.01.2019**

In der Vorbereitung zur zweiten Online Vorabstimmung erstellten die Arbeitsgruppen eine überarbeitete Version der verbliebenen Empfehlungen, die zwar über 95% Zustimmung in der ersten Online Vorabstimmung erhalten hatten, aber inhaltlich kommentiert worden waren. Die Kommentare aus der ersten Online Vorabstimmung wurden hierbei entweder einzeln beantwortet oder ein Fazit zu den Kommentaren in Summe erstellt. Diese überarbeitete Version der Empfehlungen wurde allen Teilnehmern zur zweiten Online Abstimmung zur Verfügung gestellt.

Durch das OL-Office der DKG wurden die Empfehlungen in das Online Portal surveymonkey® zur Abstimmung und Kommentierung eingestellt. Alle Teilnehmer der Leitlinie wurden über die Online Abstimmung informiert und um Abstimmung und Kommentierung der Empfehlungen gebeten. In der Folge waren die Empfehlungen für mindestens 14 Tage in der online Abstimmung verfügbar. Hierbei hatten alle beteiligten Fachexperten, die Möglichkeit den Empfehlungsvorschlägen zuzustimmen oder diese abzulehnen und Verbesserungsvorschläge einzubringen. Nach Ende der Online Vorabstimmung wurden alle Kommentare extrahiert und alle Abstimmungsergebnisse ausgewertet. Von 29 Mandatsträgern hatten 26 über alle Empfehlungen abgestimmt (nicht abgestimmt: Mandatsträgerin der KOK, Mandatsträger der Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Mandatsträger AG Radiologische Onkologie). Hieraus wurde eine Zusammenfassung generiert, die die Prozentzahl der Zustimmung und alle Kommentare enthielt. Diese wurde den Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt um zur Konsensus Konferenz Vorschläge zur Umformulierung der Empfehlung / Erwiderungen zu den Kommentaren zu formulieren.

#### **5.4.1.8. Zweite Konsensus Konferenz 22.02.2019 in München**

*Teilnehmer siehe Anhang 15.2*

Im Rahmen der zweiten Konsensus Konferenz wurden alle verbliebenden Empfehlungen unter der Moderation von Herrn Dr. M. Follmann und Frau Dr. M. Nothacker konsentiert. Dabei wurde der Konsensusprozess analog der ersten Konsensus Konferenz angewandt. Unter Anwendung des vereinbarten Umgangs mit Interessenkonflikten, erfolgte bei vier Empfehlungen im Kapitel „Therapie des Rezidivs“ eine Doppelabstimmung, woraus sich bei einer Empfehlung die Konsensstärke änderte (93% Zustimmung bei der Abstimmung mit Enthaltung der Mandatsträger mit potenziellem Interessenkonflikt, 96% Zustimmung bei der Abstimmung mit allen Mandatsträgern). Im Vorfeld der zweiten Konsensus Konferenz erreichte die Leitlinienkoordination eine Einlassung des KCO zu ausgesuchten

konsentierten Empfehlungen der ersten Konsensus Konferenz. Die Einlassung des KCO wurde allen Teilnehmern der Leitlinie zur Verfügung gestellt. Unter der Moderation von Frau Dr. M. Nothacker diskutierte der Vertreter der KCO ebendiese Empfehlungen mit allen Anwesenden. Nach der Diskussion wurde eine erneute Abstimmung über die bereits konsentierten Empfehlungen durch die Mandatsträger abgelehnt.

#### **5.4.1.9. Schlussredaktion und Review**

Im Anschluss an die zweite Konsensus Konferenz wurden die Kommentare aus den Konferenzen und Online Abstimmungen zur Ergänzung von Hintergrundtexten oder redaktionellen Anpassungen an die jeweiligen Arbeitsgruppen versandt und innerhalb der Arbeitsgruppen finalisiert. Anschließend wurden die Kapitel zum Review an die Zuständigen der DKG, AWMF, DGHO und der Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology übergeben. Nach dem Erhalt der Rückmeldungen wurden inhaltliche Kommentare an die betroffenen Kapitleitern und Autoren weitergeleitet und dadurch entstehende Anpassungen aufgenommen.

#### **5.4.1.10 Konsultationsphase 16.08.2019 – 25.09.2019**

Nach Ausführung der entsprechenden Anpassungen wurde die Leitlinie zur Konsultation durch die AWMF online zur Verfügung gestellt. Die eingegangenen Kommentare wurden von der Leitlinien Steuerungsgruppe und den für die betroffenen Kapitel verantwortlichen Autoren bearbeitet (Zusammenfassung in Tabelle 8).

#### **5.4.1.11 Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen**

Nach Ausführung der entsprechenden Anpassungen wurden Leitlinie und Leitlinienreport den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen zur Zustimmung zugesandt. Da von einer Fachgesellschaft ein weiterer Änderungsvorschlag zur Empfehlung 9.29 unterbreitet wurde, die entsprechend berücksichtigt wurde, war eine zweite Zustimmungsrunde erforderlich. Diese wurde am 6. April abgeschlossen nachdem die entsprechenden Mandatsträger der aktualisierten Fassung zugestimmt hatten.

## 6. Ableitung der Qualitätsindikatoren

Im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie werden Qualitätsindikatoren in einem standardisierten Prozess aus den Empfehlungen der Leitlinien abgeleitet. Die detaillierte Beschreibung der Methodik findet sich auf der Homepage des Leitlinienprogramms Onkologie [12].

Die Generierung der Qualitätsindikatoren wurde in folgenden Schritten durchgeführt.

### 6.1. Bestandsaufnahme

Bei der Suche nach bereits definierten internationalen und nationalen Qualitätsindikatoren außerhalb des OL-Verfahrens erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums: 01.01.2009 bis 24.04.2019. Es erfolgte keine Einschränkung der Sprache.

Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> und Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via [www.google.de](http://www.google.de)

Recherchestrategie und -vokabular richteten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und sind in der Anlage 1 aufgeführt.

Die Recherche führte zu einer Reihe internationaler Qualitätsindikatoren, die ebenfalls in dem Dokument zusammengefasst wurden (siehe Kapitel).

### 6.2. Vorbereitung Anwesenheitstreffen (Erstellung einer Primärliste potenzieller Qualitätsindikatoren)

Soweit möglich, wurden im Vorfeld des Anwesenheitstreffens (siehe 1.3) aus den starken Empfehlungen der Leitlinie (n= 53) potenzielle Indikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Diese Liste und das Dokument mit den internationalen Qualitätsindikatoren wurden den Mitgliedern der Arbeitsgruppe im Vorfeld des Anwesenheitstreffens zugesandt.

### 6.3. Anwesenheitstreffen (Diskussion und primäre Sichtung)

Das Treffen der Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren (AG QI), die aus Mitgliedern der Leitliniengruppe und je einem Vertreter der klinischen Krebsregister, des Zertifizierungssystems und des OL bestand, fand am 07.05.2019 statt. In dem Treffen wurde den Teilnehmern der Prozessablauf der Erstellung von Qualitätsindikatoren sowie das Bewertungsinstrument des OL erläutert. In dem Treffen wurde die unter 1.2 generierte Zusammenstellung aus den weiteren starken Empfehlungen der Leitlinie und den internationalen Qualitätsindikatoren diskutiert und entschieden, ob aus der jeweiligen Empfehlung ein potenzieller Qualitätsindikator generiert werden könne. Folgende Ausschlusskriterien kamen bei diesem ersten Screening zur Anwendung.

**Tabelle 6: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen Qualitätsindikatoren**

Nr.	1	2	3	4
Begründung	Empfehlung ist nicht operationalisierbar (Messbarkeit nicht gegeben)	Fehlender Hinweis auf Verbesserungspotenzial	Fehlende Verständlichkeit u/o großer Erhebungsaufwand in Verhältnis zu Nutzen	Sonstiges (mit Freitexteingabe in Liste der Empfehlungen)

Die Diskussion und primäre Sichtung ergab ein Set von drei potenziellen Qualitätsindikatoren.

#### 6.4. **Bewertung**

Die potenziellen Qualitätsindikatoren wurden mit dem Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie durch die Mitglieder der AG QI bewertet. Jeweils mit dem unten abgebildeten Bogen erhielten die Bewertenden seitens der Krebsregister und des Zertifizierungssystems der DKG für den Indikatorvorschlag die Informationen zur Datenverfügbarkeit. Angenommen wurden die Qualitätsindikatoren, bei denen mind. 75% der Teilnehmer die Kriterien 1,2,3 und 5 mit „Ja“ und das Kriterium 4 mit „Nein“ bewertet haben. Die Auswertung dieser Abstimmungen erfolgte durch einen Methodiker, der nicht am Qualitätsindikatoren-Entwicklungsprozess teilgenommen hatte.

Tabelle 7: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie

QI-Nr.	Möglicher Qualitätsindikator	Empfehlung	Angaben der S3 Leitlinie im Hinblick auf a) Qualitätsziel und b) Evidenzgrundlage	
1.	Z			
	N			
<p><b>Information zur Datenverfügbarkeit (Stand 06/2019):</b>  <b>[dies wird von den Registern und den Zentren ausgefüllt]</b></p> <p>Die Erfassung ist seitens der Klinischen Krebsregister über den einheitlichen Onkologischen Basisdatensatz und seiner Module gewährleistet: ja / nein</p> <p>Die Erfassung ist Teil des Zertifizierungssystems der DKG: ja / nein</p> <p>Ggf. welche Ergänzungen wären erforderlich?</p>				
			<b>Nein</b>	<b>Ja</b>
<p><b>Kriterium:</b>  Der Qualitätsindikator erfasst für den Patienten relevante Verbesserungspotenziale.</p>				
<p><b>Kriterium:</b>  Der Indikator ist klar und eindeutig definiert.</p>				
<p><b>Kriterium:</b>  Der Qualitätsindikator bezieht sich auf einen Versorgungsaspekt, der von den Leistungserbringern beeinflusst werden kann.</p>				
<p><b>Kriterium:</b>  Gibt es Risiken zur Fehlsteuerung durch den Indikator, die nicht korrigierbar sind?</p>				
<p><b>Kriterium:</b>  Die Daten werden beim Leistungsbringer routinemäßig dokumentiert oder eine zusätzliche Erhebung erfordert einen vertretbaren Aufwand</p>				

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, zu den im Folgenden genannten Kriterien Kommentare abzugeben:

	Kommentar
<b>Risikoadjustierung</b> Können spezifische Merkmale von Patienten z.B. Alter, Komorbidität oder Schweregrad der Erkrankung die Ausprägung des QI beeinflussen?	
<b>Implementierungsbarrieren</b> Gibt es Implementierungsbarrieren, die es zu beachten gilt?	

## 6.5. Telefonkonferenz

Nach der schriftlichen Bewertung erfolgte am 29.05.2019 eine moderierte Telefonkonferenz, in der die Ergebnisse der Bewertung diskutiert wurden. Auf Basis der Bewertungen und der Diskussion wurde ein finales Set von drei Qualitäts-indikatoren konsentiert.

Die Primärliste der potenziellen Qualitätsindikatoren inklusive der Ausschlussgründe, die o.g. Zusammenstellung der internationalen Qualitätsindikatoren und die Ergebnisse der schriftlichen Bewertung sind auf Anfrage im Leitliniensekretariat oder Office des Leitlinienprogramms Onkologie erhältlich.



## 7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Die Leitlinie konnte im Rahmen einer 6-wöchigen Konsultationsphase durch die (Fach)Öffentlichkeit kommentiert werden. Des Weiteren wurde formale Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften zur Publikation der Leitlinien eingeholt. Inhaltliche Kommentare des Konsultationsverfahrens sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.

**Tabelle 8: Kommentare aus dem Konsultationsverfahren der Leitlinie**

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
1.	1	7.2.4/ 84	In der Primärtherapie behandlungspflichtiger Patienten mit follikulären Lymphomen ohne Kontraindikationen sollten Bendamustin oder CHOP in Kombination mit einem anti- CD20-Antikörper eingesetzt werden. CAVE: Off-label use Bendamustin	Streichung von Bendamustin	Zusammenfassung der umfangreichen Korrespondenz durch die Redaktion: Es wurde die gleichwertige Empfehlung zu Bendamustin mit Verweis auf: a) fehlende Zulassung b) zurückgezogener Zulassungsantrag in der Indifikation "first line iNHL" c) Rote-Hand-Brief zu Bendamustin vom August 2017 kritisiert.	Ergänzung des Rote- Hand-Briefs im Hintergrund-text  Empfehlung wird belassen aber um Erläuterung zur Prophylaxe ergänzt.  Beim Bfarm wird eine Anfrage gestellt, ob nach dem Rote-Hand- Brief 2017 weiterhin Signale für eine erhöhte Mortalität unter dieser Therapie bestehen.	Daten zu Bendamustin/Rituximab sind bekannt und waren Gegenstand der Leitliniendiskussion. Auf die fehlende Zulassung von Bendamustin wird in der Leitlinie hingewiesen.  Leitlinien dienen nur als Basisanleitung zur Unterstützung für dann immer noch patientInnenindividuelle Therapieentscheidungen. Siehe auch entsprechendes Positionspapier der DGHO
2.	2		Gesamte Leitlinie	I. Verlinkung auf die Leitlinie Pall für Pat. mit nicht heilbarer Erkrankung		Änderung angenommen	Der Änderungsvorschlag ist nachvollziehbar und sinnvoll

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
				<p>II. Zugang zu Informationen über Palliativversorgung für jeden erkrankten Patienten sind in dieser Ausgabe der FL-Leitlinie .... unbefriedigend, daher der Wunsch bei der nächsten Aktualisierung der Leitlinien dieses Thema neu zu diskutieren.</p>			
3.	3	7.2.3 / 83	<p>Aufgrund dieser Daten Gründen kann Obinutuzumab als ein weiterer Standard-Antikörper in der Induktionstherapie von Patienten mit follikulären Lymphomen angesehen werden.</p>	<p>Aufgrund dieser Daten kann Obinutuzumab als Standard-Antikörper in der Induktionstherapie von Patienten mit follikulärem Lymphom angesehen werden.</p>	<p>Leitlinien sind Entscheidungshilfen für alle behandelnden Fachgruppen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei Gesundheitsproblemen [DKG].</p> <p>Leitlinien fassen das aktuelle medizinische Wissen zusammen, wägen Nutzen und Schaden von Untersuchungen und Behandlungen ab und geben auf dieser Basis</p>	Keine Änderung	<p>Die Leitliniengruppe schließt sich dieser Argumentation nicht an: es ist unbestritten, dass unter Obinutuzumab eine Verlängerung des progressions-freien Intervalls erreicht wird. Allerdings sind die Dosierungen von Obinutuzumab und Rituximab sehr unterschiedlich, so dass ein alleiniger Dosis effekt nicht ausgeschlossen werden kann. Wichtiger</p>

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>konkrete Empfehlungen zum Vorgehen. <a href="#">[IQWiG]</a></p> <p>Die aktuelle Datenlage weist die Überlegenheit von Obinutuzumab gegenüber Rituximab im Progressionsfreien Überleben und in der Reduktion der Rate früher Progressionen innerhalb von 24 Monaten (als stärkster Vorhersagewert für das Gesamtüberleben) aus [Text 7.2.3].</p> <p>Diese Überlegenheit klassifiziert das Arzneimittel Obinutuzumab als neue Norm gegenüber der bisherigen Norm, weil die bisherige Norm Rituximab übertroffen wurde. Damit ist Obinutuzumab als Standard-Antikörper anzusehen.</p> <p>In dem vorliegenden Entwurfstext der Leitlinie fehlt hinsichtlich der Ausweisung eines neuen Standards Eindeutigkeit.</p>		<p>ist noch, dass keine ausreichenden Erfahrungen über die Effektivität einer Salvage Therapie im Rezidiv nach Primärbehandlung mit Obinutuzumab vorliegen und der Langzeiteinfluss dieser Therapie nicht abgeschätzt werden kann. Die Leitliniengruppe hält daher an ihrer vorgeschlagenen Formulierung fest. Die Ausführungen zur Bedeutung eines Standards können im Übrigen nicht nachvollzogen werden.</p>

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>Das Fehlen der Eindeutigkeit ergibt sich daraus, dass im Entwurfstext von der Existenz "weiterer" Standard-Antikörper gesprochen wird.</p> <p>Diese Formulierung aber ist widersinnig, weil der Begriff "Standard" maximal auf eine, die überlegene, Methode anwendbar ist.</p> <p>So lässt die Leitlinie mit dem aktuellen Entwurfstext die Anforderung der konkreten Empfehlung der überlegenen Therapie unerfüllt.</p> <p>Die Leitlinie sollte jedoch eindeutig ausweisen, welche Therapie nach Datenlage die Anforderung als Standard erfüllt.</p> <p>Mit der vorgeschlagenen Änderung wird die Leitlinie der Anforderung der konkreten Empfehlung für Fachgruppen und Patienten gerecht.</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>Deshalb sollte dieser Änderungsvorschlag in der Leitlinie angewendet werden.</p> <p>Future Sci OA. 2019 Mar; 5(3): FSO375.</p> <p>Published online 2019 Feb 12. doi: 10.4155/fsoa-2018-0122: At this point, induction immune-chemotherapy would be expected to obtain similar results with either obinutuzumab or rituximab combined with chemotherapy because rituximab arms are privileged. However, the conclusion of the GALLIUM study is that improved progression-free survival was observed for obinutuzumab plus chemotherapy [4-6]. Importantly, the most compelling rationale to recommend obinutuzumab over rituximab would be a 34% reduced risk of a progression event at 2 years [4-6].</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
4.	3	8.1.1. / 88	Zusammenfassend weisen auch diese klinischen Daten auf eine höhere Wirksamkeit von Obinutuzumab hin, so dass dieser Antikörper in der Induktion und Erhaltung erwogen werden sollte	Zusammenfassend weisen auch diese klinischen Daten auf eine höhere Wirksamkeit von Obinutuzumab hin, so dass dieser Antikörper in der Induktion und Erhaltung als Standard Antikörper angesehen werden kann.	Siehe Begründung zu Änderungsvorschlag 7.2.3	Keine Änderung	Siehe Begründung zu 7.2.3
5.	3	9.10./ 107	Bei höherer Tumorlast sind dosisreduziertes Bendamustin/Rituximab (50 oder 70 mg/m <sup>2</sup> Bendamustin an Tag 1 und 2 eines 28-Tages Zyklus über 4 Zyklen) oder Rituximab/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (R-CVP) weitere Therapieoptionen [209, 210]. Eine anschließende Erhaltungstherapie mit Rituximab insbesondere nach Bendamustin/Rituximab Induktion ist optional und eine mögliche Verlängerung	Bei höherer Tumorlast sind dosisreduziertes Bendamustin+CD 20 Antikörper (50 oder 70 mg/m <sup>2</sup> Bendamustin an Tag 1 und 2 eines 28-Tages Zyklus über 4 Zyklen) oder CD 20 Antikörper+Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (R-CVP) weitere Therapieoptionen [203, 209, 210]. Bei einer anschließenden Erhaltungstherapie	Der Begriff "stark begleiterkrankt/funktionell eingeschränkte Patienten" wurde nicht definiert.  Daher ist es für den Leser nicht ersichtlich, welches Patientenkollektiv hier genau gemeint ist.  In den als Referenz angegebenen Publikationen/Studien, sowie auch in der Gallium-Studie wurden Patienten mit eingeschränkter Nieren-, Leber- und/oder kardialer Funktion exkludiert.	Referenzen zum Einsatz von Obinutuzumab bei stark begleiterkrankten bzw. funktionell eingeschränkten Patienten mit CLL wurden ergänzt.	Der Hinweis ist angebracht, es wurden Referenzen zum Einsatz von Obinutuzumab bei stark begleiterkrankten bzw. funktionell eingeschränkten Patienten mit CLL ergänzt.  Der Hinweis auf die mögliche höhere Wirksamkeit von Obinutuzumab gegenüber Rituximab bei dieser Patientengruppe wurde jedoch nicht aufgenommen, da

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			des PFS sollte gegen die zusätzliche Toxizität (Neutropenie, Infektionen) abgewogen werden [203], siehe auch Kapitel 8.1.1. Rituximab ist bei guter Verträglichkeit bei intravenöser Erstgabe ab dem zweiten Zyklus zur subkutanen Gabe zugelassen.	mit einem CD20 Antikörper sollte eine mögliche Verlängerung des PFS gegen die zusätzliche Toxizität (Neutropenie, Infektionen) abgewogen werden [222], siehe auch Kapitel 8.1.1. Rituximab ist bei guter Verträglichkeit bei intravenöser Erstgabe ab dem zweiten Zyklus zur subkutanen Gabe zugelassen.  Aufgrund der höheren Wirksamkeit sollte jedoch Obinutuzumab als Standard Antikörper angesehen werden [203, 122].	Jedoch sind diese Merkmale in der Gruppe der "stark begleiterkrankten/funktionell eingeschränkten Patienten" zu finden.  Ebenso wurde in keiner dieser Studien eine Dosisreduktion der Chemotherapie systematisch untersucht.  Die Dosisreduktion von Bendamustin bzw. das Weglassen des Anthrazyklins kann daher analog der Studienprotokolle oder nach Ermessen des behandelnden Arztes erfolgen. Dies kann jedoch sowohl in der Kombination mit Rituximab, als auch mit Obinutuzumab erfolgen.  Deshalb ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der höheren Wirksamkeit von Obinutuzumab (gegenüber Rituximab) insbesondere für die "stark begleiterkrankt/funktionell eingeschränkten Patienten",		entsprechende Daten nicht vorliegen.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>die keine voll-dosierte Chemotherapie erhalten können, die Wahl des überlegenen Antikörpers einen Vorteil hat.</p> <p>Marcus R et al, NEJM 2017, 377:1331-1344:</p> <p>Recent data regarding the rates of molecular complete response in our trial suggest that less-intensive chemotherapy regimens given with obinutuzumab still have greater efficacy than when they are given with rituximab,<sup>19</sup> and they might be of value in frailer patients, for whom bendamustine or CHOP would be less suitable, while maintaining the overall beneficial effect of obinutuzumab.</p>		
6.	3	9.10./ 107	Erfahrungen zur Anwendung von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei älteren ko-morbiden Patienten liegen nicht vor.		Die Aussage ist unzutreffend. Es liegen Erfahrungen mit Obinutuzumab bei älteren ko-morbiden Patienten vor.	<p>Empfehlung 9.29 und der Hintergrundtext werden überarbeitet:</p> <p>9.29: Eine Erhaltungstherapie mit</p>	Diese Anregung ist nachvollziehbar und sinnvoll



Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
					<p>Die Studien CLL11 und CLL14 haben in genau diesem Patientenkollektiv Daten erhoben.</p> <p>Daher sollte der Satz gestrichen werden.</p> <p>CLL11 N Engl J Med 2014; 370:1101-1110</p> <p>DOI: 10.1056/NEJMoa1313984</p> <p>CLL14 N Engl J Med 2019; 380:2225-2236</p> <p>DOI: 10.1056/NEJMoa1815281</p>	<p><del>Rituximab</del> einem anti CD 20 Antikörper nach Erreichen einer CR/PR nach Induktionstherapie <b>kann</b> bei stark begleiterkrankten / funktionell eingeschränkten Patienten durchgeführt werden.</p> <p><u>CAVE: Off-label use Obinutuzumab</u></p> <p>Erfahrungen zur Anwendung von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie bei älteren ko-morbiden Patienten liegen bei der CLL vor. Alternativ zu Rituximab kann daher auch Obinutuzumab zum Einsatz kommen, ist für diese Indikation jedoch nicht zugelassen [13, 14].</p>	
7.	3	9.10./ 107	Bei kürzerer Remissionsdauer sollte ein Wechsel der initialen	Bei kürzerer Remissionsdauer sollte ein Wechsel	Entsprechend der unter dem Punkt 11.6 der Leitlinie angegebenen	Änderungsvorschlag wird übernommen.	Diese Anregung ist nachvollziehbar und sinnvoll

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
			Therapie erfolgen, z.B. nach initialer R-CVP Therapie auf R-Bendamustin oder nach Rituximab Monotherapie auf R-CVP, jeweils unter Berücksichtigung der funktionellen Einschränkungen des Patienten.	<p>der initialen Therapie erfolgen, z.B. nach initialer CVP Therapie auf Bendamustin oder nach Rituximab Monotherapie auf R-CVP.</p> <p>Ebenso sollte im Rezidiv insbesondere während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximab-Therapie bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden.</p> <p>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin. Die Therapiewahl sollte jeweils unter Berücksichtigung der funktionellen Einschränkungen des</p>	<p>Empfehlung besteht ein Konsens, dass bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie bei Indikation zur erneuten Chemotherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden sollte.</p> <p>Diese Aussage ist unabhängig von der Fitness des Patienten und sollte daher auch als Option bei den "stark begleiterkrankten/funktionell eingeschränkten Patienten" aufgeführt werden.</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung	Umgang mit Kommentar	Begründung der Entscheidung
				Patienten erfolgen, siehe auch 11.1.			
8.	4	4.8/ 55 ff		<p>I. Die Termini Tumore bzw. Tumoren sollten einheitlich verwendet werden, am besten Tumoren</p> <p>II. Es sollte deutlicher gemacht werden, dass die verwendete Klassifikation die Lugano Klassifikation ist und nicht Ann Arbor)</p> <p>III. Literaturverzeichnis sollte dringend überarbeitet werden</p>		<p>zu I: umgesetzt</p> <p>zu II: keine Änderung</p> <p>zu III: Bezüglich der Literaturstellen haben wir die für Punkt 4.8 wesentlichen Literaturstellen genannt und korrekt zitiert.</p>	<p>Zu II</p> <p>Im Kapitel 4.8 wird die Ann Arbor und die Lugano Klassifikation ausführlich im Text erläutert und tabellarisch dargestellt. Letztlich sind die Unterschiede gering. Der wesentliche Grund an der Ann Arbor Klassifikation als erste Wahl festzuhalten ist der Umstand, dass in der Lugano Klassifikation die PET-CT eine wesentliche Rolle spielt</p>

Im Rahmen der Konsultation wurde darum gebeten, den Berufsverband der Deutschen Pathologen (BDP) in den formalen Abnahmeprozess der Leitlinie miteinzubeziehen und den BDP als beteiligte Organisation zu nennen. Da dies lediglich aufgrund eines Mißverständnisse bisher nicht erfolgte wurde diesem Wunsch entsprochen.

## 9. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Der Umgang mit Interessenkonflikten bei der Leitlinienerstellung ist im Kapitel 2.2.5. der Langversion beschrieben. Die von den beteiligten Personen offengelegten Interessenkonflikterklärungen sind in Kapitel [15.5](#) aufgeführt.

## 10. Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie wird nach Abschluss des Konsultationsverfahrens in den in Kapitel 1 genannten und näher dargestellten Formaten publiziert werden:

- Kurzfassung in deutscher Sprache
- Langfassung in deutscher Sprache
- Patientenleitlinie
- Leitlinienreport
- [OL-App](#)

Alle genannten Formate der Leitlinie werden über die Internetseiten der folgenden Gesellschaften und Organisationen verfügbar sein:

- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net)),
- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>),
- „Guidelines International Network“ ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Intensive Öffentlichkeitsarbeit mittels Beiträgen in Fachzeitschriften, Buchbeiträgen, Vorträgen auf Kongressen, Symposien, Schulungen und Fortbildungen wird die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie unterstützen.

# 11. Evidenztabelle und Bewertung der Evidenz mittels GRADE Methodik

## 11.1. Kapitel 4 Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung

### 11.1.1. Evidenztabelle

#### 11.1.1.1. Systematische Übersichtsarbeiten

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[15]	<p><b>A systematic review Database:</b></p> <p>PubMed/MEDLINE (from inception to March 20, 2015)</p> <p><b>Inclusion criteria:</b></p> <p>Original studies reporting on prognostic value of interim or end-of-treatment FDG-PET in indolent follicular lymphoma during or after first-line therapy</p> <p><b>Exclusion criterias</b></p>	<p><b>Interim and end-of-treatment PET/CT in follicular lymphoma</b></p>	<p>1. To systematically review published data on the prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma</p> <p>2. PFS</p> <p>3. OS</p>	<p>1. <b>Included studies:</b> 8 studies (2 prospective, 6 retrospective)</p> <p>2. <b>Results</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interim FDG-PET PFS</b> 2 of 3 studies: No significant difference in PFS between PET/CT positive and negative patients 1 of 3 studies: FDG-PET positive patients have significantly worse PFS than FDG-PET negative patients</li> <li>• <b>Interim FDG-PET OS</b> 2 of 3 studies: No significant difference in OS between FDG-PET positive &amp; negative patients</li> <li>• <b>End of treatment FDG-PET PFS</b> 5 of 6 studies: FDG-PET</li> </ul>	<p>Systematic Review 2a</p> <p>1. <b>N</b> = N/A</p> <p>2. <b>Bias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• High risk for domains of study participation &amp; confounding in 1 study</li> <li>• High risk for domain of prognostic factor measurement in 4 studies</li> <li>• Moderate risk for domain of prognostic factor measurement in 3 studies</li> <li>• High risk for outcome measurement in 8 studies</li> </ul> <p>3. <b>Rando:</b> N/A</p> <p>4. <b>Blinding:</b> N/A</p>	<p>Lu et al. 2014 (<i>Ann Nucl Med</i>)</p> <p>Luminari et al. 2014 (<i>Ann Oncol</i>)</p> <p>Zinzani et al. 2013 (<i>Am J Hematol</i>)</p> <p>Dupuis et al. 2012 (<i>J Clin Oncol</i>)</p> <p>Trotman et al. 2011 (<i>J Clin Oncol</i>)</p> <p>Le Dortz et al. 2010 (<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>)</p> <p>Bishu et al. 2007 (<i>Leuk Lymphoma</i>)</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Language restrictions, guidelines, letters, editorials, meta analyses, conference abstracts</li> <li>• N &lt; 10</li> <li>• studies including patients with refractory disease</li> <li>• studies with patients receiving second-line therapy studies with tailored therapy on the basis of the interim or end-of-treatment PET/CT result</li> </ul>			<p>positive patients significantly worse PFS than FDG-PET negative patients 1 of 6 studies: No significant difference in PFS between positive &amp; negative FDG-PET patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>End of treatment FDG-PET OS</b> 3 of 4 studies: PET/CT positive patients have significantly worse OS than PET/CT negative patients.</li> </ul>	<p>5. <b>Follow-up:</b> N/A</p> <p>6. <b>Financing:</b> Alpe d'HuZes/Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for T.C.K. (grant number 5409).</p> <p><b>Methodological Flaws:</b> No numbers given for results</p>	Zinzani et al. 2007 ( <i>Clin Lymphoma Myeloma</i> )
[16]	<p>Search: MEDLINE/PubMed April 2015</p> <p>Inclusion Criteria: original studies on topic, <b>newly diagnosed FL</b></p> <p>(exclusion if: less than 10 pts FL or no FL-subgroup results or refractory or only FDG-PET without control)</p>	<p>Additional value of FDG-PET to CT in Staging (Ann Arbor and FLIPI)</p> <p>BMB+CT vs. BMB+FDG-PET</p> <p>Or</p> <p>CT vs PET/CT</p> <p>Or</p>	<p>Changes in Stage (Ann Arbor or FLIPI)</p>	<p>Included studies: 7; N=349</p> <p>Results:</p> <p>FGD-PET induced Changes in Ann Arbor Stage 18,7 % (95% CI 10,8%-40,4%)</p> <p>No FGD-PET-induced changes in FLIPI score reported</p> <p>Heterogeneity: I2=75.5% with regard to the proportion of pts with FDG-PET-induced changes in Ann Arbor stage</p>	<p><b>SR&amp;MA, 2a</b></p> <p><b>Study quality:</b> "overall studies of very poor quality, with lack of histological verification of additionally detected lesions at FDG-PET"</p> <p>"1 study exclusively included pts with CT-based limited no bulky stage I&amp;II disease"</p> <p><b>About this Review:</b> No report of double screening or double data extraction; probably biased by subjective judgment</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cho 2015 Kaohsiung J Med Sci</li> <li>• Luminari 2013 Ann Oncol</li> <li>• Le Dortz 2010 Eur J Nucl Med Mol Imaging</li> <li>• Ngeow 2009 Ann Oncol</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
		<p>Clinical examination + BMB + CT vs. the same + FDG-PET</p> <p>(one study: Clinical examination + x-ray + rhinoscopy + gastroscopy + BMB + CT vs. the same + FDG-PET)</p>			<p><b>Randomization:</b> not reported</p> <p><b>Blinding:</b> one reported it as yes, others unclear or no</p> <p><b>Financing:</b> Supported by an Alpe d'HuZes/Dutch Cancer Society Bas Mulder Award for T.C.K. (grant number 5409). Data collection, data analysis, interpretation of data, writing of the article, and decision to submit were left to the authors' discretion and were not influenced by Alpe d'HuZes/Dutch Cancer Society. The authors declare no conflict of interest.</p> <p>Bias of included studies: high or unknown</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Janikova 2008 Clin Lymphoma Myeloma</li> <li>• Wirth 2008 Int J Radiat Oncol Biol Phys</li> <li>Karam 2006 Cancer</li> </ul>
[17]	<p>N=185 pts with <b>FL, with high tumor burden 92% advanced stages</b></p> <p>37% FLIPI score: 3-5</p> <p>31% FLIPI2 score: 3-5</p>	<p>Prognostic value of total metabolic tumor volume (TMTV) measured at baseline with PET/CT and it's added value to existing clinical prognostic models</p> <p>TMTV was obtained by summing the metabolic volumes</p>	<p>prognostic impact of the TMTV measured with PET/CT</p> <p>OS</p> <p>PFS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall: 5y PFS: 55%</li> <li>• Overall OS: 92%</li> <li>• Median TMTV 297cm<sup>3</sup></li> <li>• optimal cutoff identified was <b>510 cm<sup>3</sup></b>, with a markedly inferior survival in the <b>29% of patients with TMTV &gt;510 cm<sup>3</sup></b>:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>5y PFS</b> was 33% vs. 65% (HR=2.9; P&lt;0.001)</li> <li>○ <b>5y OS</b> was 85% vs. 95% (HR=3.45; P&lt;0.010)</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Pooled analysis of 3 multicenter studies, Retrospective 2a</b></p> <p><b>Median follow up: 64 months</b></p> <p><b>Randomization:</b> not applicable</p> <p><b>Blinding:</b> two nuclear medicine physicians blinded to patient outcome computed TMTV</p>	<p>Salles 2011 Lancet</p> <p>Federico 2013 J Clin Oncol</p> <p>Dupuis 2012 J Clin Oncol</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
		of all local (L) nodal and extranodal lesions  Total metabolic tumor volume computed by using 41% maximum standardized uptake value thresholding method; optimal cutoff for survival prediction was determined  (intervention: immunochemotherapy)		<ul style="list-style-type: none"> <li>TMTV (HR=2.3; P&lt; 0.001) and FLIPI2 (HR=2.2; P&lt;0.002) were independent predictors of PFS</li> <li>bone marrow involvement on biopsy and b2-microglobulin level were prognostic of PFS but not OS</li> </ul>	<p><b>Financing:</b> some authors reported different sources of pharmaceutical funding Disclosures provided by the authors are available with this article at <a href="http://www.jco.org">www.jco.org</a>.</p> <p><b>Methodological Flaws:</b> no systematic search was conducted, data from 3 existing and known studies were taken</p>	
[18]	<p><b>Database:</b> Ovid-MEDLINE &amp; EMBASE (from inception to February 28, 2012)</p> <p><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with follicular lymphoma who underwent <b>end-therapy PET</b> after chemo</li> <li>All observational studies (retrospective or prospective) and clinical trials with survival analysis data such as HR or</li> </ul>	Predictive value of FDG-PET in predicting outcome of follicular lymphoma after chemo	1. To quantitatively compare the predictive value of <b>PET/CT &amp; CT</b> in <b>PFS</b> of patients	<p>1. <b>Included studies:</b> 8 studies</p> <p>2. <b>Results</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>End therapy PET /CT PFS</b> Pooled HR patients with positive vs negative PET 5.1 (95% CI, 3.7- 7.2)</li> <li><b>End therapy CT PFS</b> Pooled HR patients with positive vs negative CT 2.6 (95% CI 1.2-5.8)</li> <li><b>PET based response</b> Pooled complete remission rates 75% (95% CI, 70-79%)</li> <li><b>CT based response</b> Pooled complete remission rates 63% (95% CI, 53-73%)</li> </ul>	<p>A Systematic Review and Meta-analysis</p> <p>2a (retrospective and prospective analysis)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>N</b> = 577</li> <li><b>Bias:</b> No publication bias in the included studies</li> <li><b>Rando:</b> N/A</li> <li><b>Blinding:</b> N/A</li> <li><b>Follow-up:</b> not reported</li> </ol> <p><b>Financing:</b> No potential conflicts of interest were disclosed by all authors.</p>	<p>Bishu et al. 2007 (<i>Leuk Lymphoma</i>)</p> <p>Dupuis et al. 2012 (<i>J Clin Oncol</i>)</p> <p>Janikova et al. 2008 (<i>ClinLymphoma Myeloma</i>)</p> <p>Le Dortz et al. 2010 (<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>)</p> <p>Lopci et al. 2010 (<i>Ann Oncol</i>)</p> <p>Lopci et al. 2012 (<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>)</p>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Kaplan –Meier curves</p> <p><b>Exclusion criterias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Case reports, case series, review articles, editorials, letters, comments, conference abstracts</li> <li>• Studies with insufficient survival analysis &amp; without specific follicular lymphoma data</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Heterogeneity</b> No substantial heterogeneity (<math>I^2 = 0\%</math>; <math>P = 0.438</math>, Q test)</li> </ul>	<p>The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked advertisement in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact</p>	<p>Trotman et al. 2011 <i>(J Clin Oncol)</i></p> <p>Zinzani et al. 2007 <i>(Clin Lymphoma Myeloma)</i></p>
[19]	<p>Pooled analysis (3 multicenter prospective studies)</p> <p><b>Duration:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dec 24, 2004 – Sept 22, 2010</li> </ul> <p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patients with PET done up to 3 months after the last dose of induction R (with/without chemo)</li> <li>• FL pts with high tumor burden</li> </ul>	<p>Prognostic value of post-induction PET/CT</p> <p>and confirm primary role of PET/CT response assessment in FL</p> <p>PET/CT scans defined as positive by a 5 point Deaville score of 4 (“FDG uptake moderately higher than uptake in the liver”) or higher (complementary analyses with 5 point Deaville score of 3 = positive PET was done)</p>	<p>Primary:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PFS</li> <li>2. OS</li> </ol> <p>(in accordance with PET/CT status 4 or greater)</p> <p>Secondary:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PFS</li> <li>2. OS</li> </ol> <p>(in accordance with PET/CT status 3 or greater)</p>	<p><b>1. Included studies:</b> 439 patients enrolled in 3 studies (but some not eligible for this analysis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 41(17%) of 246 patients positive post-induction PET scan (according to 4 point or higher 5 point Deauville scale)</li> </ul> <p><b>2. Results</b> (PET/CT cutoff at 4 pf 5 point Deauville score)</p> <p><b>PFS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• At median follow up: 16.9 months (95% CI 10.8–31.4) for patients with a positive PET scan versus 74.0 months (54.7–not reached) for those with a negative - PET scan HR (Patients with positive PET vs</li> </ul>	<p><b>1. Pooled analysis (3 multicenter prospective studies)</b></p> <p><b>2a</b></p> <p><b>2. Rando:</b> not applicable</p> <p><b>3. Blinding:</b> assessment by 3 masked reviewers</p> <p><b>4. Follow-up:</b> 54.8 months (IQR 39.7-68; range 7.7-90.1)</p> <p><b>5. Financing:</b> Grouped’Etude des Lymphomes de l’Adulte (Paris, France), now LYSA (Lymphoma Study Association), Direction de la Recherche Clinique de l’Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Fondazione Italiana Linfomi, &amp; Italian Ministry of Health.</p>	<p>Salles et al. 2011 <i>(Lancet)</i></p> <p>Dupuis et al. 2012 <i>(J Clin Oncol)</i></p> <p>Federico et al. 2013 <i>(J Clin Oncol)</i></p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
		Baseline pt and disease characteristics (FLIPI and FLIPI2 prognostic) + conventional staging and response assessment + survival data were obtained for all pts		<p>Negative PET) 3.9 (95% CI 2.5-5.9 ; p&lt;0.0001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS at 4 years: Patients with positive PET 23.2% (95% CI 11.1-3.9), Patients with negative PET 63.4% (95% CI 55.9-70). P-value (p&lt;0.0001)</li> </ul> <p><b>OS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR 6.7 (2.4-18.5; p = 0.0002)</li> <li>• OS at 4 years: Patients with positive PET 87.2% (95% CI 71.9-94.5), Patients with negative PET 97.1% (95% CI 93.2-98.8). P-value (p&lt;0.0001)</li> </ul> <p>Conventional CT-based response (ie, complete response or unconfirmed complete response vs partial response) was weakly predictive of progression-free survival (HR 1.7 [95% CI 1.1-2.5]; p=0.017)</p>	<p>Members of the funding cooperative groups participated in study design, data collection, data analysis, data interpretation, and writing of the report Statisticians (SB and LM) had full access to the raw data from all three studies contributing to this pooled analysis</p> <p>and all authors had access to the data and statistical results.</p>	

## 11.1.1.2. Einzelstudien

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[20]	multicenter prospective registry	N=953 All FL	To detect patterns of PET/CT use in grade 1-2 FL initial staging: Underwent FDG-PET at initial diagnosis  Yes: N=532  No: N=421  "Data were obtained from the National Comprehensive Cancer Network Non- Hodgkin Lymphoma Outcomes database"	<ul style="list-style-type: none"> <li>newly diagnosed patients with grade 1 – 2 FL</li> <li>median age was 56.4 years</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>grade 3 or transformed FL as they are often treated as patients with DLBCL</li> <li>HIV-positive</li> <li>less than 6 months of follow-up</li> </ul>	At least 6 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>patterns of use of FDG-PET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDG-PET is used for initial staging in 56% of patients</li> <li>Among pts who underwent PET/CT for initial staging, 438 (82%) received early treatment compared to 259 (61.5%) of those staged without FDG-PET ( p &lt; 0.0001)</li> <li>Of all pts with stage I FL (n = 100), 47% were treated with RT alone, and the choice of initial treatment strategy for stage I FL did not vary significantly by use of FDG-PET (p = 0.22)</li> </ul>	R: N/A B: N/A I: N/A F: National Comprehensive Cancer Network M: Register Analysis
[21]	prospective multicenter study	N= 116 FL:	One arm	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>patients aged 8 years or older</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic accuracy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity whole-body MRI in all lymphomas 45.5 % [95 % CI: 29.8–62.0 %]</li> </ul>	R: N/A

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		N=23		<ul style="list-style-type: none"> <li>• newly diagnosed (histologically proven) Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma</li> <li>• written informed consent before the start</li> <li>• of the study</li> <li>• blind BMB had to have been performed before</li> <li>• sufficient time for whole-body MRI before the start of treatment</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• contraindication for MRI</li> <li>• physically or psychologically unable to undergo whole-body MRI</li> <li>• previous malignancy</li> <li>• Pregnancy</li> <li>• Nursing</li> <li>• therapy had already started</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity whole-body MRI in aggressive lymphoma [88.9 % (95 % CI: 54.3–100 %)] significantly higher (P=0.0029) than in indolent lymphoma [23.5 % (95 % CI: 9.1–47.8 %)]</li> <li>• Sensitivity of FDG-PET in aggressive lymphoma [83.3 % (95 % CI: 41.8–98.9 %)] also significantly higher (P=0.026) than that in indolent lymphoma [12.5 % (95 % CI: 0–49.2 %)]</li> </ul>	<p>B: Partial (blinded interpretation of biopsy)</p> <p>I: N/A</p> <p>F: not reported</p> <p>M: no specificity/PPV/NPV reported</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
(Adams 2014)	Retrospec- tive, single- center study	N=22 All FLL BMB+: N=8 BMB-: N=14	Arm 1: BMB + (positive BMB or FDG-PET/CT bone marrow result)  Arm 2: BMB -  (negative BMB or FDG-PET/CT bone marrow result)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Newly diagnosed grade I-IIIa follicular lymphoma</li> <li>pretreatment FDG-PET/CT and BMB</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>previously treated/relapsed lymphoma</li> <li>coexistence of another lymphoma subtype in the same diagnostic biopsy</li> <li>another previous malignancy within the past 5 years</li> <li>patients in whom BMB was done before FDG-PET/CT, interval between FDG-PET/CT</li> <li>BMB &gt;30 days, non-diagnostic BMB, and start of therapy (chemotherapy, radiation therapy) and/or hematopoietic growth</li> </ul>	No Only around 12-13.1 days between BMB and FDG-PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity</li> <li>Specificity</li> <li>PPV</li> <li>NPV</li> <li>SUV (mean)</li> <li>SUV (max)</li> <li>SUV (peak)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity: 0 % (95 % CI: 0-32.4 %)</li> <li>Specificity: 100 % (95 % CI: 78.5-100 %)</li> <li>PPV: Not calculated</li> <li>NPV: (95%CI: 43.0-80.3 %)</li> <li>SUV (mean): BMB+ 1.7±0.4 vs. BMB- 1.1±0.3</li> <li>SUV (max): BMB+ 2.5±0.54 vs. BMB- 1.7±0.4</li> <li>SUV (peak): BMB+ 2.0±0.4 vs. BMB- 1.4±0.4</li> </ul>	<p>R: No B: No I: No</p> <p>F: Alpe d'HuZes/ DutchCancer Society, ZonMW</p> <p>M: retrospective, small sample</p>

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow-up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				factor injections before FDG-PET/CT or BMB.				
[22]	Prospective study	N=68 FL: N=10	One arm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• median age: 42 years</li> <li>Inclusion criteria:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age over 14</li> <li>• absence of contraindications to MRI</li> <li>• histologically confirmed newly diagnosed FDG-avid lymphoma</li> <li>• performance status with values from 0 to 2 according to ECOG scale</li> </ul> </li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparability MRI and PET</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excellent agreement between WB-MRI and FDGPET/CT stage (k = 0.88; p &lt; 0.05) and WB-MRI stage was equal to those of FDG-PET/CT in 91.2% (62/68; in particular 35/37Hodgkin lymphoma, 27/31 Non Hodgkin lymphoma).</li> <li>• The agreement was better in patients with Hodgkin lymphoma (k = 0.92) than in those</li> </ul>	R: N/A B: Partial ("reviewer ... unaware of the type and grade of lymphoma and findings of other imaging modalities") I: N/A F: N/A
[23]	Retrospective cohort study	N=59	PET/CT after salvage treatment prior to ASCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapsed/refractory FL pts after R-CHOP</li> <li>• chemosensitive (as evaluated by CT) to salvage treatment and who proceeded to ASCT</li> <li>• Median Age: 55 years (28-57)</li> </ul>	Median: 37.5 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3yrs-OS</li> <li>• 3yrs-PFS</li> <li>• prognostic value of PET/CT after salvage treatment prior to ASCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-year PFS and OS for the whole population were 63.1 % (50.9 – 78.3) and 90.5 % (82.8 – 98.8)</li> <li>• PFS was significantly lower in PET/CT-positive patients (3-year PFS of 45.5 %</li> </ul>	R: N/A B: N/A I: N/A F: CAPTOR project (partial)

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
----------	--------	-------------------	-------------	--------------------------	---------------	--------------------	---------------	---

- (26.6 – 77.8 %) versus 72.6 % (58.5 – 90.0 %; p=0.039)
- In the univariate analysis, PET-negativity and R-CHOP refractoriness were correlated with PFS, but not with OS
- Of 43 patients who achieved CR/CRu, 8
- (18.6 %) still had a positive PET/CT according to the IHP criteria and of 10 patients (80.0 %) achieving PR, 8 remained PET-positive before ASCT
- “PET/CT after salvage treatment before ASCT is a strong prognostic factor in patients with first chemosensitive relapse of FL”

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[24]	Retrosp ective	n= 31 FL-1 or FL-2 pts 95 PET examinat ions  Patient underwe nt PET: 1999- 2006	Predictive value and diagnostic accuracy of FDG-PET in FL grade 1 and 2  PET for: <ul style="list-style-type: none"><li>initial staging</li><li>mid- induction</li><li>post- treatment</li></ul> (PET examination 60 minutes after the intravenous administration of 370-740 MBq of FDG)	<b>Eligibility Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Biopsy proven diagnosis of FL-1 or FL-2</li><li>Pre-treatment PET and CT examinations positive for malignancy</li><li>PET and CT obtained at each re-staging, with each examination performed within 4 weeks of the other, and without intervening therapy</li><li>Minimum follow-up of 6 months or until disease progression</li></ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Transformation to diffuse large B-cell lymphoma during the study</li></ul>	Median 28 months	<b>Endpoints:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Response duration</li><li><b>PFS</b></li><li>DFS</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>PET has high sensitivity (95%) and specificity (88%) for detecting lesions in treated FL-1 and FL-2 (p value, <math>\leq 0.001</math>)</li><li>post-induction <b>mean PFS</b> PET positive 29.5 months (95% 22-38 months) and PET negative 5.8 months (95% 2-9 months) (p value, 0.00015)</li><li>relapse rate PET negative: 7% (1/14) vs. PET pos. 100% (2/2)</li><li>trend towards longer <b>mean response</b> duration among post- salvage PET negative patients (p-value, 0.09)</li><li>post-treatment PET positive patients are likely to relapse prior</li></ul>	R: N/A (retrospective) B: N/A I: N/A F: not reported



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							to PET negative patients • Compared with aggressive NHL, the clinical relevance of post-therapy PET results in FL-1/FL-2 are less clear •	
[25]	Monocentric, prospective study	N=38 Of these FL=23	PET/CT identifies aggressive transformation sites of indolent lymphomas and can guide biopsies  HT (histological transformation) was confirmed if the histological and	Adult patients presenting with clinical and/or biological signs of histological transformation (such as: B symptoms, localized tumor mass enlargement, high levels of LDH...)	Median 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity</li> <li>• Specificity</li> <li>• PET/CT as guide for biopsies</li> <li>• Minimal and maximal SUVmax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• median minimal SUVmax was 5.5 (range, 2.0-17.0) in FL patients vs. 2.9 (1.7-5.8) in non-FL patients (p&lt;0.001)</li> <li>• median maximal SUVmax was 13.6 (range, 7.1-41.2) in FL patients vs. 9.2 (1.7-23.2) in non-FL patients (p&lt;0.028)</li> <li>• Histopathological analysis showed a HT in 17 cases: 15 DLBCL, 1 HD and 1 composite lymphoma case</li> </ul>	R: N/A B: of analysts, not reported I: N/A F: not reported M: no control

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			immunopheno- typical analysis showed diffuse large B lymphoma (DLBCL)				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity and positive predictive value (PPV) made up 93.9%, and specificity and negative predictive value (NPV) 95.3%.</li> <li>• study confirms PET/CT can be used as an accurate guide for biopsies in suspected transformed tissues</li> <li>• statistical analysis proved tumor size was not predictive of HT (p=0.094)</li> <li>• SUVmax &lt; than 11.7 is always associated with indolent lymphoma, whereas a SUVmax &gt;17 is always associated with histological transformation</li> </ul>	
[26]	Retrospec- tive analysis	N= 185	PET/CT BMB	<b>Inclusion Criteria:</b>	Not reporte d	18F-FDG PET/CT as staging tool and	• PET/CT was found to be useful in the differentiation of	R: N/A

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		30 of these with FL  Start of Study: 2009 in Taiwan		<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with newly diagnosed and histology proven HL/NHL (30 of 185 FL pts)</li> <li>≥20 years old</li> <li>Free of other previous or concurrent malignant disease</li> </ul> <p><b>Patients Characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median age was 55.8 years</li> <li>108 males (58.4%) and 77 females (41.6%)</li> </ul>		prediction of bone marrow involvement	<p>aggressive lymphoma subtypes from the indolent subtype based on higher standardized uptake value (SUV) (16.67 vs. 7.98, <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>high SUV level (SUV &gt; 10) were predictive of aggressive B-cell NHL</li> <li>A high concordance rate was found between aggressive B cell lymphoma and HL (88.1% and 93.8%, respectively)</li> <li>results of BMB and PET/CT in the detection of bone marrow involvement were concordant</li> </ul>	<p>B: Nuclear medicine physician who was blinded to the pathological diagnoses from the bone marrow biopsy</p> <p>I: N/A</p> <p>F: Grant from the Kaohsiung Medical University Hospital (KMUH102-2M12)</p>
[27]	Prospective study	N= 121  <b>Patient Recruitment Time:</b>	Prognostic Value Evaluation  <b>PET:</b>	<p><b>Eligibility Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>18-80 years of old</li> <li><b>Untreated FL</b> (grade 1, 2, or 3A)</li> </ul>	Median follow-up 23 months	<p><b>Response</b></p> <p><b>PFS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>OS</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intermin PET neg. in 76% of pts;</li> <li>Final PET neg. in 78% of pts</li> </ul>	<p>R: No</p> <p>B: Physicians were not blinded to the results of local PET interpretation</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		September 18, 2007- November 18, 2009 in 11 Italian and 13 French centers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Before treatment</li> <li>• after 4th cycle of R-CHOP (interim PET)</li> <li>• after the treatment (final PET)</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <p>4 cycles of R-CHOP + 2 cycles of R-CHOP and 2 cycles of rituximab in case of response based on conventional criteria ([PR or CR]/ [CRu])</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG performance status of <math>\leq 2</math></li> <li>• Adequate hematologic function</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FL of grade 3B/ transformation into DLBCL</li> <li>• CHS involvement</li> <li>• Life expectancy &lt;6 months</li> <li>• History of cancer (except treated nonmelanoma skin or in situ cervical cancer)</li> <li>• Poor renal/hepatic function</li> <li>• HIV/active Hepatitis B or C virus infection</li> </ul> <p><b>Patient Characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Median age of 57 years</li> <li>• 63% were men</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-year PFS rates were 86% for interim PET-negative versus 61% for interim PET-positive patients (P =0 .0046) and 87% for final PET-negative versus 51% for final PET-positive patients (P&lt;0.001)</li> <li>• 2-year OS significantly differed according to final PET results: 100% PET neg. vs 88% PET pos. (P =0 .0128)</li> </ul>	<p>I: Not applicable</p> <p>F: Not reported</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[28]	prospecti- ve, multicent- er, randomiz- ed, comparat- ive study	N=181 FL: N=37	Arm 1: PET/ceCT N=82 FL: N=19  Arm 2: ceCT64 N=99 FL: N=18	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biopsy-pathology-Independent of the branch assigned</li> <li>• FDG PET/ceCT was proven diagnosis of HL, DLBCL, or FL</li> <li>• not treated previously for lymphoma and without previous imaging tests for initial staging</li> <li>• signed informed consent</li> <li>• age older than 18 years.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• renal failure with a creatinine clearance below 30 mL/min</li> <li>• human immunodeficiency virus infection</li> <li>• known inflammatory or granulomatous disease</li> <li>• a life expectancy of less than 3 months or poor</li> </ul>	Mean follow-up: 16.2+-9,5 months	• diagnostic accuracy of PET/ceCT64	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrast-enhanced FDG PET/CT was concordant with the reference standard for staging in 97.8% of cases (88/90) with <math>\kappa = 0.96</math> (<math>P &lt; 0.001</math>), and sensitivity and specificity for each stage were 98% to 100% and 98% to 100%</li> <li>• concordance with the reference standard in 97.8% of the cases (88/90) with <math>\kappa = 0.91</math> (<math>P &lt; 0.001</math>), corresponding with a</li> <li>• CR in 83.3% (n = 75), a PR in 4.4% (n = 4), and a PD in 10% (n = 9), with good sensitivity and specificity for response assess</li> </ul>	<p>R: Yes</p> <p>B: N/A</p> <p>I: N/A</p> <p>F: Spanish Health Ministry</p> <p>M: No details on FL patients</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				general health (a Zubrod performance scale status >3)  • known allergies to CT contrast agents  • a positive pregnancy test  • suspicion or confirmation of alcohol or drug abuse.				
[29]	Retrospective study	N=117 (181 PET/CT scans)  Patient Treatment Time: 2002-2007	18F-FDG PET/CT at staging and post-treatment evaluation versus standard staging	Eligibility Criteria: • Patients with FL  Patients Characteristics: • Grade I, II, IIIA and undetermined • Stage of 0, I, II, III, IV  Median age of 57	Median follow-up of 27 months	• Differences in involvement and stage attribution  • Prognostic value of PET	• PET showed more involvement than computed tomography (CT) with clinical examination in 41 of 82 patients (50%), less in 11 of 82 (13%); the same extension was found in 27 of 82 patients (33%), and 3 patients revealed discordant foci visible on PET only and lymphadenopathy without PET activity (P < .001)	R: N/A  B: N/A  I: N/A  F: research grants NR8342-3/2005 and MSMT 0021622430  M: N/A

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• The difference in relapse rates between PET-positive and PET-negative patients is statistically significant (P &lt; .001)</li> <li>• 73 of 99 negative posttreatment PET scans; 54 of 73 PET-negative patients (74%) remain in complete remission (median follow-up, 27 months)</li> </ul>	
[30]	Retrospec- tive study	N= 103	18F-FDG PET/CT scanning	<p><b>Patients Characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsy-proven nontransformed and transformed FL, B-cell small-cell lymphocytic lymphoma (SLL/CLL), or marginal zone lymphoma (MZL) who</li> </ul> <p>Underwent PET and computed tomography (CT) scans within 3 weeks</p>	Median follow-up of 26 months	Role of PET/CT in evaluation and follow-up of pts. Sensitivity • Specificity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In FL, PET demonstrated 94% sensitivity and 100% specificity for staging</li> <li>• PET was more specific than CT for detecting recurrence or assessing therapeutic responses (91% vs. 50%)</li> </ul>	R: N/A B: The pathologist was blinded to the PET findings I: N/A F: Not reported

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• For MZL staging, PET had moderate sensitivity (71%) and outperformed CT alone in the depiction of extranodal sites (85% vs. 57% sensitivity)</li> <li>• In SLL/CLL, PET sensitivity was 53% and underestimated disease extent in 5 of 19 patients (26%) compared with CT</li> <li>• Nontransformed FL had a higher SUV (ANOVA, P&lt;.05) compared with MZL and SLL/CLL. SUV was higher in transformed than in non transformed tumors (P&lt;0.001, Student t test)</li> </ul>	



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[31] GAUSS study	Post hoc explorato- ry analysis based on a multicent- er phase II study	N=75 (all FL)	Pts treated with R or G as induction  PET(CT before and after induction  Could PET/CT results predict PFS and tumor response?	pts with relapsed, CD20- positive indolent B-cell lymphoma with a prior response to a R- containing regimen randomized to induction (either G (1000 mg) or R (375 mg/m <sup>2</sup> ))  • Pts without evidence of progressive disease received G or R maintenance in their respective arms every 2 months for up to 2 years.	Median: 31.7 months	• predictive value of an end-of-Induction treatment PET scan with respect to PFS and tumor response	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HR for progression or death was 0.25 (95% CI:0.01-0.64; p¼0.0018)</li> <li>• 55/75 (73.3%) patients were PET- positive</li> <li>• the proportion of pts with a PFS event (progression or death) was sig lower in PET-negative than PET-positive pts with HRs of 0.25-0.44 (p&lt;0.05 for all criteria)</li> <li>• pts with PR: there was a sign lower risk of PD in patients with PR who were PETnegative versus PET-positive (HR, 0.14; 95%CI: 0.02- 1.09; logrank test p value, 0.0286)</li> </ul>	<p>R: N/A B: N/A I: N/A F: sponsored by F. Hoffmann-La Roche Ltd</p> <p>Conflict of interests: Disclosure forms provided by the authors are available online</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[32]	Retrospec- tive study	N= 45 Untreated FL	<b>FDG PET/CT vs. CT</b> Before and after chemoimmunotherapy <b>(Intervention:</b> 4/6 cycles of R-CHOP (for 19 patients there was two injections of rituximab following 6 cycles of R-CHOP))	<b>Eligibility Criteria:</b> • Histologically proven FL • Chemoimmunotherapy <b>Exclusion Criteria:</b> • Localized stage(I/II) or low FLIPI • low tumour burden <b>Patient Characteristics:</b> • Mean age 60 years • 22 Male and 23 Female • Grade 1, 2, 3a • Ann Arbor stage of I/II, III, IV	Median follow-up of 36 months	Assess usefulness of PET/CT in staging, prognosis evaluation and restaging: • PFS • Staging-Differences • Prognostic Differences • Accuracy of PET/CT and CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Median PFS</b> 48 months in t PET/CT-neg. group as compared with 17.2 months for the group with residual uptake (<math>p &lt; 10^{-4}</math>)</li> <li>• PET/CT detected more nodal (+51%) and extra-nodal (+89%) lesions than CT</li> <li>• PET/CT modified Ann Arbor staging in eight patients (18%)</li> <li>• 5 pts (11%) initially considered early stage, treated as advanced stage</li> <li>• Initial PET/CT prognostic score sing. More accurate than FLIPI score in identifying pts with poor prognosis (i.e. pts with incomplete</li> </ul>	R: no B: Not mentioned I: not applicable F: Not mentioned

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							response or early relapse) • Accuracy of PET/CT for therapeutic response assessment was higher than that of CT (0.97 vs 0.64) • Post-treatment PET/CT was able to predict patients' outcomes	
[32]	Retrospec- tive analysis	N= 45	Diagnostic and prognostic impact of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT (FDG PET/CT)  Vs. CT  <b>Intervention:</b> 6 cycles of rituximab combined	<b>Patients Characteristics:</b> • Untreated biopsy-proven FL who underwent FDG-PET/CT and CT before and after chemo-immunotherapy  <b>Exclusion criteria:</b> Localized stage (I/II) or low Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and with low tumour burden	Median follow-up of 36 months	Usefulness of PET/CT in staging, prognosis evaluation and restaging	• PET/CT detected more nodal (+51%) and extranodal (+89%) lesions than CT  • PET/CT modified Ann Arbor staging in eight patients (18%)  • Five patients (11%) initially considered as being early stage (I/II) were eventually treated as advanced stage (III/IV)	R: N/A B: N/A I: N/A F: Not reported

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			with cyclophospha mide, doxorubicin, vincristine and prednisone				<ul style="list-style-type: none"> <li>• initial PET/CT prognostic score was significantly more accurate than the FLIPI score</li> <li>• The accuracy of PET/CT for therapeutic response assessment was higher than that of CT (0.97 vs 0.64)</li> <li>• The median PFS was 48 months in the PET/CT negative group as compared with 17.2 months for the group with residual uptake (<math>p &lt; 10^{-4}</math>)</li> </ul>	
[33]	Retrospec tive study	N=64 FL: N=unclea r	One arm  Interval between PET/CT and BMB was $4 \pm 9$ days	Inclusion criteria  • All consecutive staging PET/CT examinations with histological confirmed treatment- naive newly diagnosed indolent NHL from April	N/A	Diagnostic accuracy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The overall accuracy of PET/CT in detecting BMI was 89% (41/46), with a sensitivity of 84% (21/25), a specificity of 95% (20/21), PPV</li> </ul>	R: N/A B: N/A I: N/A F: N/A M: small sample

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				2007 to March 2014 in one single centre  Exclusion Criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>• history of previous radiation therapy</li> <li>• concurrent infection</li> <li>• recent granulocyte colony-stimulating factor injections that might affect marrow uptake were excluded</li> </ul>			of 95% (21/22) and NPV of 83% (20/24).  • In comparison, BMB had an accuracy of 98% (45/46), a sensitivity of 96% (24/25), a specificity of 100% (21/21), PPV of 100% (24/24) and NPV of 95% (21/22)	
[34]	Retrospective analysis	N=91 (all FL) 148 PET/CTs analysed	PET scanning 6–8 weeks after the last cycle of therapy  “PET was performed according to a standard procedure by means of a hybrid PET/CT tomograph”	histologically proven FL <ul style="list-style-type: none"> <li>• (first-line and relapse)</li> </ul>	Mean: 3 yrs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• Patient outcome for PET result</li> <li>• Tumor grading</li> <li>• FLIPI</li> <li>• Disease stage</li> <li>• Number or relapses</li> <li>• Remission or disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pts presented a mean PFS of 35 months (range 3–86), with a relapse rate of 42%</li> <li>• PET/CT performance at the end of treatment was as follows: 100% sensitivity, 99% specificity, 89% positive predictive value and 100% negative predictive value</li> </ul>	R: N/A B: N/A I: N/A F: not reported

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			“almost half of our patients underwent different therapeutic regimens”				<ul style="list-style-type: none"> <li>• The Kaplan-Meier analysis demonstrated a stat. sign. correlation with PFS for PET (p&lt;0.0001), FLIPI score (0-1 versus ≥2) (p00.0451) and number of relapses (none versus ≥1) (p00.0058). (univariate analysis)</li> <li>• Multivariate analysis: Pet and number of relapse independent predictive factors for PFS</li> </ul>	
[35]	Retrospec- tive study	N= 57 Indolent FL (grade 1, 2, 3a)  <b>Patient Recruit- ment Time:</b> 2002-	<b>PET or PET/CT, but not analyzed separately</b>  Mid- and post- treatment  “scans reported as complete	<b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 3b FL</li> <li>• Patients treated with tumour excision and/or radiotherapy without induction chemotherapy</li> </ul> <b>Patient Characteristics:</b>	Median follow- up of 57.6 months	Evaluate predictive value of mid- and post-treatment PET  <b>PFS OS</b>  • .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: Post-treatment PET was predictive of OS (mean OS 95.2 vs. 45.0 months for PET-neg. vs. PET-pos., p&lt;0.001)</li> <li>• PFS: post treatment PET-neg. 74.4 vs.</li> </ul>	R: no B: Not mentioned I: not applicable F: The authors declare that there are no conflict of interests

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		2011 at the Sydney South West Area Health Service	<i>remission or minimal residual uptake were considered PET-negative, while partial remission, stable disease, and progressive disease were considered PET-positive</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically proven grade 1, 2 and 3a FL</li> <li>• Newly diagnosed and previously untreated</li> <li>• Underwent PET scans at mid-treatment or following completion of initial treatment</li> <li>• Median age of 59 years</li> </ul>			<p>38.2 months for PET-pos. (p = 0.083)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-year OS for post-treatment PET- and PET+ patients were 96 and 60 %</li> <li>• 3-year PFS for post-treatment PET- and PET+ patients were 72 and 30 %</li> <li>• Mid-treatment PET was not predictive of PFS (mean PFS 78.5 vs. 51.0 months for PET-neg. vs. PET-pos., p = 0.35)</li> <li>• Mid-treatment PET was not predictive of OS (mean OS 89.9 vs. 76.6 months for PET-neg. vs. PET-pos., p = 0.92).</li> </ul>	
[36]	Retrospective study of FOLL05	N=142	FDG-PET in initial staging Vs.	<b>Patients Characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Patients with FL</b></li> <li>• 18-75 years old</li> </ul>	Not reported	Identification of nodal areas, FLIPI score, staging, extranodal sites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET identified a higher number of nodal areas in 32% (46 of 142) of</li> </ul>	R: FOLL05 trial was randomized, but not for PET

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
	phase III trial		Conventional staging  <b>Intervention for FOLL05 trial:</b>  Arm A: R-CVP  Arm B: R- CHOP  Arm C: R-FM	Ann Arbor stage II-IV			<p>patients and more extranodal (EN) sites CT scan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FLIPI score increased in 18% (26 of 142) and decreased in 6% (9 of 142) of patients.</li> <li>• Fifteen (11%) patients were up-staged with PET, while only five (1%) were down- staged. Moreover, 15 (62%) of the 24 patients previously classified as stage II were classified by PET as having stage III-IV62% (15 of 24) of cases with limited disease were upstaged with PET</li> </ul>	<p>B: N/A I: N/A</p> <p>F: Italian Ministry of Health national grant RF-CRB-2008 1146343 of the 'Bando Ricerca Finalizzata 2008' assigned to Rionero in Vulture, Italy</p>
[37] FOLL05	phase III, randomiz ed trial	N= 202	PET: Post-induction (defined as PET scan	Eligibility Criteria:  • PI-PET scan carried out within 3 months from the	Median follow- up of 34 months	PET results  Primary endpoint:  PFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET was defined as positive in 49 (24%) patients</li> </ul>	<p>R: yes, but not for PET B: N/A I: N/A</p>



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
	(randomi- zed for treatment , not for PET)		carried out within 3 months post induction)  Interventions:  R-CVP, R- CHOP or R-FM	end of induction immunochemotherapy  • 18-75 years  • Ann Arbor stage II to IV  • FL  Patient Characteristics:  Median age 55 years		Secondary endpoints:  • response rates  • DFS  • OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>the 3-year PFS was 66% and 35%, respectively, for patients with negative and positive PET (P &lt; 0.001)</li> <li>PET (HR= 2.57, 95% CI 1.52-4.34, P &lt; 0.001) was independent of conventional response, FLIPI and treatment arm</li> </ul> <p>Conventional response assessment with CT scan was modified by PET (15% (22/145) CR after CT, and PR after PET &amp; 53% (30/57) were PR after CT, and CR after PET</p>	<p>F: Italian Ministry of Health national grant RF-CRB-2008-1146343 of the 'Bando Ricerca Finalizzata 2008' assigned to Rionero in Vulture, Italy</p> <p>M: N/A</p>
[38] FOLL05	Subset analysis of FOLL05	N=41 for analysis (PET and BCL/IGH)	aim of the present study was to analyze the	study pts should also have had data available on end of treatment PET, performed up to three	53 months	primary endpoint was PFS	<p><b>5yrs PFS:</b> 62% (95% CI 45 to 75)</p> <p>End of treatment <b>PET+</b> was associated</p>	<p>R: yes, but not for PET</p> <p>B: N/A; PET was centrally reviewed</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
	(phase III, randomiz- ed trial)		prognostic role of combined PET and BCL2/IGH analysis, performed at the end of treatment  Positive scans (PET+) were defined by residual FDG uptake $\geq$ score 4  <b>Interventions</b> :  R-CVP, R- CHOP or R-FM  FOLL05 study included MRD evaluation at the end of treatment among planned study procedures	months after the last dose of induction rituximab (+/- chemotherapy) and have been assessed for the BCL2/IGH at diagnosis and at the EOT within 2 months from last dose			to a <b>poorer</b> PFS (HR 3.61, 95%CI 1.15- 11.4, P=0.028), while the end of treatment positive molecular status showed a trend towards a shorter PFS (HR 2.54, 95%CI 0.96-6.72, P=0.060)  stratified analysis combining the information on PET and MRD, the 3-yr PFS were 78%, 50% and 27% in PET/MRD -/-, PET/MRD -/+ and PET+ groups, respectively (P=0.015 for all groups, and P=0.067 between PET/MRD -/- and PET/MRD -/+  stratified pts into 2 groups (PET-/MRD- vs. PET+ or MRD+), and the achievement of both PET and MRD	by three independent nuclear medicine physicians applying the Deauville scale  I: N/A  F: Information on authorship, contributions, and financial & other disclosures was provided by the authors and is available with the online version of this article at <a href="http://www.haematologica.org">www.haematologica.org</a> .

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				Regarding MRD analysis, patients underwent bone marrow (BM) aspirate for qualitative and quantitative assessment of the BCL2/IGH fusion gene			negativity was associated to a better outcome (HR 3.42, 95%CI 1.31-8.95, P=.012), with a 5-yr PFS of 75% (95% CI 54 to 87%) and 35% (95% CI 11 to 60%) for PET/MDR +/- and PET+, respectively	
[39]	Retrospec- tive study	N=50 FL: N=unclea- r	One arm WB MRI incl. DWI + 18F- FDG PET/CT	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically confirmed malignant lymphoma</li> <li>• age &gt;18 years</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacemakers</li> <li>• claustrophobia</li> </ul>	Mean follow-up time: 36.76+-15.5 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• quantitative parameters in WB DWI (mean ADC) and 18FFDG PET/CT (SUVmax and mean SUV [SUVmean])</li> <li>• prognostic value of these parameters</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All patients: ADC DWI: 829+-359, SUVmaxDWI: 15+-10, SUVmeanDWI: 5.6+-2.3, SUVmax: 15.9+-10, SUVmean: 5.8+-2.5</li> <li>• Aggressive NHL: ADC DWI: 822+-266, SUVmaxDWI: 18.5+-11.3, SUVmeanDWI: 6.2+-2.7, SUVmax: 19.4+-11.1, SUVmean: 5.2+-1.5</li> </ul>	R: N/A B: N/A I: N/A F: Swedish Cancer Society M: small size of patient cohort, N of FL unclear

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[40]	Prospecti ve study	N= 122 <b>Patient Recruit ment Time:</b> January 2005 - January 2008	BMB and CT  Vs.  PET/CT scanning	<b>Patients Characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NHL (101) and HL (21) (</li> <li>• 11 FL pts initial FDG-PET scan done</li> </ul>	Not reporte d	Changes in staging through PET/CT  Sensitivity  Specificity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL: 0 patients upstaged through PET/CT</li> <li>• Compared with conventional CT, PET/CT upstaged 21 (17%) cases</li> <li>• Maximum FDG uptake of &gt;10 standardized uptake value (SUV) seems to significantly correlate with an aggressive B-cell lineage (odds ratio 2.47, 95% confidence interval 2.23-2.70</li> <li>• In HL, PET scan and marrow results agreed in 19 of the cases (90%), being concordantly negative in 18 cases and concordantly positive in one, giving a negative</li> </ul>	R: N/A B: N/A I: N/A F: not reported

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							predictive value (NPV) of 100%, sensitivity of 100% and specificity of 90%	
[41]	Retrospective, single-center study	N=64 FL: All	BMB and F18-FDG PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> <li>patients older than 18 years</li> <li>FL diagnosed on biopsy of a nodal or extranodal lesion</li> <li>BMB and F18-FDG PET/CT results were available.</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>patients with known concomitant malignancy</li> <li>more than 14 weeks had passed between BMB and FDG-PET/CT</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivity</li> <li>Specificity</li> <li>Diagnostic accuracy</li> <li>SUV (mean)</li> <li>SUV (max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>On receiver operator curve analysis, BM-SUVmean &gt; 2.7 had a PPV of 100% for BM involvement (sensitivity of 68%), while BM-SUVmean &lt; 1.7 had an NPV of 100% (specificity of 73%)</li> <li>Reducing the threshold to 2.5 had a PPV of 93% (13/14) and a sensitivity of 81% (13 of 16 cases). SUVmean lower than 1.7 had an NPV of 100% and specificity of 73% for cases without BMI</li> <li>PPV: 48,5%</li> <li>NPV: 100%</li> </ul>	R: No B: Partial (outcome assessor unaware of BMB status) I: No F: N/A M: Only diagnostic accuracy

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[42]	Retrospec- tive study	N=5712 All FL	CT-alone: N=3222  PET or PET/CT: N=2490	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with a histologically confirmed first primary diagnosis of FL</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age at diagnosis less than 66 years</li> <li>• Subsequent diagnosis of cancer within 6 months of the diagnosis of FL</li> <li>• Date of initiation of therapy more than 45 days before date of diagnosis</li> <li>• Missing census tract information/incomplete claims history</li> <li>• No CT scan available (within 6 months of diagnosis and before start of treatment)</li> </ul>	median duration of follow-up was 4.70 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• receipt of PET</li> <li>• scans (PET or PET/CT scans) for initial staging</li> <li>• all-cause survival</li> <li>• lymphoma-specific survival</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 44% of the patients in this cohort underwent PET staging (increased sharply during study period up to 60%)</li> <li>• 2430 patients (43%) died during follow-up (23% of that lymphoma-related)</li> <li>• PET was associated with improved lymphoma-related (HR 0.69, 95% CI: 0.58-0.82) and overall (HR 0.75, 95% CI: 0.68-0.83) survival</li> </ul>	<p>R: N/A</p> <p>B: N/A</p> <p>I: N/A</p> <p>F: National Cancer Institute</p> <p>M: retrospective</p>
[43]	Retrospec- tive	N= 160	<b>PET:</b>	Eligibility Criteria:	Median follow-	PET results PFS	• PET status correlated with conventional	R: not for PET/CT

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		(subgroup of PRIMA trial population)  (242 PET scans)  <b>Patient Recruitment Time:</b> December, 2004-April, 2007 at 40 sites	Post-induction, pts went on to RM or observation (independent of PET result)  <b>Intervention:</b>  Arm A: 6 cycle of R-CHOP+ eight induction doses of rituximab  Arm B: 8 cycles of rituximab+R-CVP+ eight induction doses of rituximab	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untreated high-tumor-burden FL (grade 1, 2, or 3a)</li> <li>• <math>\geq 18</math> years old</li> <li>• ECOG performance of <math>\leq 2</math></li> <li>• adequate haematological function</li> </ul> <b>Exclusion Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade 3b or transformed into diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>• CNS involvement</li> <li>• Life expectancy of less than 6 months</li> <li>• Previous history of cancer (apart from adequately treated non-melanoma skin cancer or in-situ cervical cancer)</li> </ul>	up of 36 months	OS CR PR	<p>response criteria (<math>P &lt; .001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients remaining PET positive (post treatment) had a significantly (<math>P &lt; .001</math>) inferior PFS at 42 months of 32.9% (95% CI, 17.2% to 49.5%) compared with 70.7% (95% CI, 59.3% to 79.4%) in those who became PET negative</li> <li>• HR for progression: 3.3 (95% CI 1.9-5.9)</li> <li>• Median PFS 20.5 months</li> <li>• "In the 104 randomly assigned pts, postinduction PET positivity remained a highly significant predictor of disease progression, with a 42-month PFS rate of</li> </ul>	<p>B: of investigator not reported</p> <p>I: yes</p> <p>F: Ofer Shpilberg, Roche; Emmanuel Gyan, Janssen-Cilag, Amgen, Celgene; Gilles Salles, Roche</p> <p>M: N/A</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poor renal or hepatic function (unless due to lymphoma)</li> <li>• Previous history of allergy to murine products</li> <li>• HIV/ hepatitis B or C virus infection</li> </ul>			<p>38.3% in PET-positive versus 72.6% in PET-negative patients (HR, 2.8; P = 0.002”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: Postinduction PET-positive pts had a significantly inferior OS: 42-month rate of 78.5% (95% CI, 57.6% to 89.9%) compared with 96.5% (95% CI, 89.7% to 98.9%) for PETnegative pts (log-rank P=.0011;HR,7.0;95%CI, 1.8 to 27.0)</li> </ul>	
[44] Secondary analysis of GALLIUM	Prognostic value within a randomized phase III trial	N=1202 patients of which 595 were included in the PET population (PET at	Prognostic value of end-of-induction PET/CT response after first-line immunochemotherapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aged ≥18y</li> <li>• previously untreated CD20-positive FL (grades 1-3a)</li> <li>• advanced stage (III or IV or II with bulk)</li> <li>• ECOG performance status: 0-2</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• PET/CT-PFS</li> <li>• CT-PFS</li> <li>• PET/CT-Complete response</li> <li>• CT-Complete response</li> <li>• CT-partial response</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• overall response in the PET population was 539 (90.6%; 95% CI 88.0-92.8) of 595 The proportion of</li> <li>• patients achieving a PET complete response and</li> </ul>	<p>R: yes, but not for prognostic value of PET</p> <p>B: partly yes (“Scans were assessed by investigators and an IRC, comprising two radiologists who were masked to</p>



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		baseline and end-of-treatment); 533 prospective analysis (IHP 2007), 508 retrospective analysis (Lugano 2014) regarding PFS	<ul style="list-style-type: none"> <li>•CT and PET response was evaluated for pts achieving a partial response or complete response as per the International Harmonisation Project (IHP) 2007 response criteria</li> <li>•PET scans to assess metabolic response were also retrospectively assessed by the IRC only according to the more recent Lugano 2014</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The median age was 59 years and</li> <li>• 53.2% of patients were female</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•PET/CT-Complete metabolic response</li> <li>•OS</li> </ul>	<p>complete metabolic response more than doubled compared with the proportion achieving CT complete response patients</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Having a CT-based CR at end of induction, as assessed by the IRC, was significantly prognostic for PFS when comparing responders vs non-responders; but not for OS (2.5-year OS for patients who had a CR was 97.7% [95% CI 94.0–99.1] vs 93.5% [90.5–95.6] for those who did not; HR 0.5, 95% CI 0.3–1.2, p=0.124)</li> <li>• According to IRC-assessed IHP 2007</li> </ul>	<p>clinical outcome, and a third adjudicating radiologist whose role was to resolve any disagreements between the radiologists relating to the attributed response")</p> <p>I: no</p> <p>F: F Hoffmann-La Roche</p> <p>M: retrospective and prospective; 10 (2%) of 543 had disease progression before the end-of-induction therapy and were excluded from PFS analyses</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			response criteria				response criteria, end-of-induction CR status on PET was prognostic for both PFS and OS (2·5- year OS for patients with CR 96·9% [95% CI 94·5–98·2] vs non-CR 90·6% [84·6–94·3]; HR 0·4, 95% CI 0·2–0·9, p=0·011)	
			CT scans every 6 months					
			PET/CT done at baseline and end of induction					
			(GALLIUM: first-line immunochem otherapy (CHOP) with G vs. R, then mono, CVP or bendamustine followed by maintenance antibody – results extracted in chapter 6; Marcus 2016)					

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[45]	Retrospec- tive study	N=149 FL: n=57 (38,25%)	No study arms (retrospective study of one cohort)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosis of lymphoma</li> <li>• All subtypes included</li> <li>• PET-CT within 1 month of the bone marrow biopsy at staging or relapse</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivity</li> <li>• Specificity</li> <li>• Accuracy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL: previously untreated: sensitivity of PET-CT was 67% (95% CI 0.45-0.84), specificity 85% (95% CI 0.68-0.95) and accuracy 77% (95% CI 0.64-0.87)</li> <li>• FL: 30 patients with relapsed disease: sensitivity of PET-CT was 73% (95% CI 0.39-0.94) and specificity 89% (95% CI 0.67-0.99)</li> </ul>	<p>R: N/A B: N/A I: N/A F: CT by Siemens, FDG by Zevacor Phamra M: Only diagnostic accuracy</p>
[46]	Retrospec- tive Review	N=251 FL: N=41 (16,4%)	Statistical arms:  Arm 1: HL with autologous SCT (n=44)  Arm 2: NHL with autologous SCT (n=100)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• patients with lymphoma</li> <li>• underwent allogeneic or autologous SCT at Memorial Sloan-Kettering between January 2005 and December 2009</li> <li>• patients had post-transplantation FDG PET/CT examinations</li> </ul>	Median: 42 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disease-free survival</li> <li>• SUV(max)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DFS of patients with FDG nodes &lt;1.5 cm was significantly superior to that of patients with other FDG-avid lesions (P &lt;.001), and in fact was comparable with patients without FDG-avid lesions (P=.59)</li> </ul>	<p>R: No B: No I: No F: Cure Career Catalyst Research Grant M: Retrospective</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>Arm 3: HL with allogeneic SCT (n=29)</p> <p>Arm 4: NHL with allogeneic SCT (n=78)</p>				<ul style="list-style-type: none"> <li>SUV(max): In the 21 patients with suggestive FDG-avid nodes but without pathological proof of malignancy, the SUVmax of the most FDG-avid node ranged from 3.8 to 10.8, median 5.5</li> </ul>	
[47]	Retrospec- tive Study	N= 42 <b>Patient Staging Time:</b> June 1997 - June 2006	Comparison of staging through physical examination, CT and bone marrow examination and additional PET	<p><b>Patients Characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Previously untreated, biopsy-proved early <b>stage follicular lymphoma</b></li> <li>Median age of 52 years</li> </ul> <p>Follicular Grade of I, II, IIIa and other</p>	/	Changes of staging through PET	<ul style="list-style-type: none"> <li>PET findings changed the stage or management in 19 patients: 13 (31%) who were upstaged to Stage III-IV, altering ideal management from IFRT to systemic therapy, and 6 (14%) who had the involved field enlarged, including 4 upstaged from Stage I to II</li> <li>Of these 19 cases, PET findings were considered true</li> </ul>	<p>R: N/A</p> <p>B: N/A</p> <p>I: N/A</p> <p>F: Authors state no conflict of interest</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							positive in 8 patients, indeterminate in 10, and false positive in only 1 patient	
[48]	retrospective cohort study  based on prospective cohort study	N=1289  FL: All	Arm 1: PET+CT N=447  Arm 2: CT alone N=537  Propensity score matched patients:  Arm 3: PET+CT N=361  Arm 4: CT alone N=361	<ul style="list-style-type: none"> <li>completed R-based induction therapy</li> <li>Stage II-IV</li> <li>FL without large cell histology at diagnosis</li> <li>received initial therapy with R-monotherapy or R-chemotherapy, including R-CHOP (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone), R-CVP (rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone), rituximab plus fludarabine, and R-other chemotherapy</li> <li>completed planned (not terminated early,</li> </ul>	Mean: 7.6 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>association between imaging response assessment and survival</li> <li>OS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS: PET positive: 78%, PET negative: 88%, CT positive 78%, CT negative: 87%,</li> <li>PFS: PET positive: 51%, PET negative: 65%, CT positive 54%, CT negative: 64%,</li> <li>positive PET±CT and CT were prognostic of inferior OS (HR 1.78; 95% CI: 1.16–2.72 and HR 1.61, 95% CI: 1.13–2.29, respectively) and PFS (HR 1.63, 95% CI: 1.21–2.20 and HR 1.45, 95% CI: 1.12–1.89,</li> </ul>	R: No B: No I: No (observational) F: Genentech Inc M: Retrospective

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				as reported by clinical sites) therapy  • reported treatment end date (last dose date)				
[49]	Retrosp ective study	N= 45  <b>Patient Recruit ment Time:</b> Decembe r 2002- January 2004	CT and PET were performed at diagnosis (before treatment), 1 month after the end of chemotherapy , and during the follow-up every 6 months for the first 2 years and trotmthen every 12 month  remaining staging procedures included bone marrow	<b>Eligibility Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• previously untreated pts with FL were studied with PET and CT scans after chemotherapy induction</li> <li>• Histologic diagnosis of FL grade I/II</li> <li>• ECOG performance of &lt;3</li> <li>• Normal hepatic, renal, and cardiac function</li> </ul> <b>Patient Characteristics:</b> Median age of 55 years	Median follow-up of 25 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Differences in CT +/- and PET+/-</li> <li>• PFS</li> <li>• CR</li> <li>PR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• After treatment, 4 of 5 patients (80%) who had CT-negative/PET-positive findings experienced relapse/progression, compared with only 1 of 22 patients (4.5%) in the CT-negative/PET-negative subset</li> <li>• Among the 18 patients with CT-positive findings, all 6 patients (100%) who had PET-positive findings experienced relapse or progression, compared with 1 of 12 patients (8.3%) who had PET-negative findings</li> </ul>	R: N/A B: N/A I: N/A F: partially supported by BolognAIL M: N/A

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen/Outcome	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			biopsy, hematologic, and biochemical survey  Induction treatment:  Arm A: 6 cycles of FM  Arm B: CHOP+rituxim ab				<ul style="list-style-type: none"> <li>The 2-PFS rates were 20% and 90% in the CT-negative/PET-positive and CT-positive/ PET-negative subsets, respectively (P = 0.0031)</li> <li>During the follow-up, 2 patients, who presented a PET positivity with a negative CT scan, underwent a lymph node biopsy, which confirmed the presence of FL infiltration</li> </ul>	

## 11.1.2. GRADE-Bewertung

### 11.1.2.1. PET/CT zur Prognoseabschätzung (Initialdiagnostik)

[17, 32]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

### 11.1.2.2. PET/CT zur Stadieneinteilung

[42]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non RCT	PFS						Not reported



**11.1.2.3. PET/CT zur Therapiesteuerung und Prognoseabschätzung (während Therapie)**

[15]

Interim:

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non RCT	PFS	-	-1	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ very low

Verschiedene Richtungen der Ergebnisse, nur 3 Studien berichten interim PFS und OS

End-of-treatment:

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

### 11.1.2.4. PET/CT nach Induktion – Prognoseabschätzung

[15, 18, 19, 43, 48]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

### 11.1.2.5. PET/CT während der Therapie – Therapiesteuerung und Prognoseabschätzung

[15, 24, 27, 35]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ very low
	Non RCT	PFS	-	-1	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ very low

OS: geringe Anzahl Patienten, Konfidenzintervalle sehr breit; PFS: zwei Studien berichten keinen Unterschied, eine berichtet einen Unterschied; Konfidenzintervalle sehr breit

### 11.1.2.6. PET/CT zur Prognoseabschätzung nach Beendigung Rezidivtherapie

[31, 34, 46]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS						Not reported
	Non RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊖⊖ low

### 11.1.2.7. Prognostischer Wert des PET/CT vor autologer SCT

[23]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-2	-	⊕⊖⊖⊖ very low
	Non RCT	PFS	-	-	-	-2	-	⊕⊖⊖⊖ very low

Sehr geringe Patientenzahl, sehr geringe Anzahl an Events

## 11.2. Kapitel 6 Therapie der frühen Stadien

### 11.2.1. Evidenztabelle

#### 11.2.1.1. Einzelstudien

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[50]	prospecti- ve randomiz- ed study	N=65 Arm 1: N=32 Arm 2: N=33	Arm 1: Patients were treated with <b>radiotherapy</b> . Radiation fields included mantle, whole abdomen and pelvic field ( <b>central lymphatic</b> irradiation). Those fields were irradiated with a microscopic dose of 30.6 Gy. This	Patients <75 years and treatment-naïve, stage I to III follicular lymphoma were randomized.  Patients were randomized to either radiotherapy or triple drug chemotherapy	The median follow-up was 71 months.	Overall survival  Recurrence-free survival  PCR-Response  Safety/toxicity	Overall survival (5-year OS)  Arm 1: 94%  Arm 2: 89%  Recurrence-free survival (5-year RFS)  Arm 1: 45%  Arm 2: 54%	R: Yes.  B: No information provided.  I: No sufficient information provided.  F: The study was sponsored by RO1 CA62518 from the National Cancer Institute and grant by the Leukemia and Lymphoma Society.

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>approach was followed by a boost to the gross disease (to a total of 39.6 Gy)</p> <p>Arm 2: Patients were treated with <b>triple chemotherapy regimen</b> (different treatment protocols: CHOD-Bleo + ESHAP, + NOPP). Patients received 4 cycles of each regimen and in total, 12 chemotherapy cycles .</p> <p>CHOD-Bleo: Cyclophospham</p>					<p>M: N=35 patients (53.8%) had stage III follicular lymphoma.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>ide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone , bleomycin, 4 cycles.</p> <p>ESHAP: Etoposide, methylprednisol one, cisplatin, ara-C, 4 cycles.</p> <p>NOPP: Mitoxantrone, vincristine, procarbazine, prednisolone, 4 cycles.</p>					
[51]	Prospecti ve, randomis ed, phase 3 non- inferiority study	N= 548 pts (621 sites randomly assigned )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• standard dose RT (24 Gy in 12 fractions) (n=299 sites)</li> <li>• low-dose RT (4 Gy in 2</li> </ul>	<p><b>Eligibility Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;18 yrs old</li> <li>• follicular lymphoma or marginal zone lymphoma</li> </ul>	Median follow-up of 26 months	<p><b>Primary outcome:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Time to local progression</li> </ul> <p><b>Secondary endpoints:</b></p>	<p><b>Local progression:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 21 in the 24 Gy group</li> <li>• 70 in the 4 Gy group</li> </ul>	R: yes, "RT target sites were randomised (1:1) with minimisation stratified by histology (FL vs MZL)"

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			fractions) (n= 315 sites)	<ul style="list-style-type: none"> <li>having local radiotherapy for radical or palliative local control</li> <li>had received no previous treatment for at least 1 month before</li> </ul> <p><b>Patient Characteristics:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Male+Female</li> <li>Age: 66 y</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Response</li> <li>Toxic effects</li> <li>Quality of life (using the EQ-5D form at 7 timepoints and yearly thereafter)</li> </ul>	<p><b>Time to local progression</b> with 4 Gy was not non-inferior to 24 Gy (HR 3.42, 95% CI 2.09-5.55, p&lt;0.0001)</p> <p><b>FL pts with curative intent time to local progression:</b> (134 pts with 16 events) HR: 6.37, 95% CI 1.44-28.18, p=0.0051)</p> <p><b>OS:</b> HR was 0.84 (95% CI 0.52-1.36, p=0.47)</p> <p><b>Response</b> (12 weeks after treatment): <b>Follicular lymphoma only:</b> <b>CR</b> 152 (67%) in 24 Gy vs. 116 (48%) in 4</p>	<p>B: unblinded</p> <p>I: yes</p> <p>F: Cancer Research UK</p> <p>M: not specific to first line treatment; not specific to early stages; FL, MZL and other histology types included; reasons for RT curative and palliative; "Because of the sometimes lengthy periods between diagnosis and randomisation, patients had often received other treatments"</p>

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>Gy</p> <p><b>PR</b> (&gt;30%) 53 (23%) in 24 Gy vs. 78 (32%) in 4 Gy</p> <p><b>Stable disease</b> (including &lt;30% regression) 19 (8%) in 24 Gy vs. 40 (16%) in 4 Gy</p> <p><b>Progression</b> 2 (&lt;1%) in 24 Gy vs. 9 (4%) in 4 Gy</p> <p><b>Toxicity:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 (3%) of 282 pts in the 24 Gy group and 4 (1%) of 300 in the 4 Gy group had acute grade 3-4 toxic effects</li> <li>• 4 (1%) pts in the 24 Gy group and 4 (1%) pts in the 4 Gy group had late toxic effects</li> </ul>	



Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• most common acute: pain at the site of irradiation (2 patients in the 4 Gy group, 1 patient in the 24 Gy group; all grade 3).</li> <li>• most common late effect was fatigue (two pts in the 4 Gy group, one pt in the 24 Gy group; all grade 3)</li> </ul> <p><b>QoL:</b> only pts with a single randomisation (228 in the 24 Gy group and 239 in the 4 Gy group) were included in the analysis: We did not note any difference between the two treatments (<math>p=0.92</math>)</p>	

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[52]	Multicenter, prospective, randomized-controlled trial	N= 998 (NHL-pts with 1001 randomized treatment allocations)  1. Standard arm (n=181) 2. Lower dose arm (n= 180)  <b>Aggressive:</b>	<b>Indolent NHL (n=361 sites):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40–45 Gy in 20–23 fractions (Standard arm)</li> <li>• 24 Gy in 12 fractions (lower dose arm)</li> </ul> <b>Aggressive NHL (predominantly DLBCL) (n=640 sites):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40–45 Gy in 20–23 fractions (Standard arm)</li> <li>• 30 Gy in 15 fractions (lower dose arm)</li> </ul>	<b>Eligibility Criteria:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 years old</li> <li>• With any histological subtype of NHL, first line or subsequent therapies (first presentation of early-stage disease predominated)</li> </ul> <b>Patient Characteristics:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Total Median age : 64 y (Indolent group: 64 y (standard arm), 62 (lower dose arm); aggressive group: 65 y (standard arm, lower dose arm))</li> <li>• Male+Female</li> </ul>	Median follow up of 5.6 years	<b>Primary endpoint:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR, defined as CR or PR within the radiotherapy field</li> </ul> <b>Secondary endpoint:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Freedom from local progression (FFLP) (rate of within-radiation field progression)</li> <li>• Acute toxicity (1 months after treatment)</li> <li>• Late morbidity (6 months after treatment)</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> </ul>	Results indolent NHL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR was 93% in standard and 92% in lower dose arm (p = 0.72)</li> <li>• rate of within-radiation field progression : HR = 1.09 (95% CI 0.76-1.56) (p=0.64)</li> <li>• FFLP: HR: 1.13 (95% CI 0.73-1.61; p=0.59) (HR&gt;1 in favor of high dose)</li> <li>• 5year FFLP: 78.9% for high dose and 75.6% for low-dose</li> <li>• OS: HR: 0.96 (95% CI 0.66-1.41; p=0.84)</li> <li>• PFS: HR: 1.06 (95% CI 0.83-1.34; p=0.66)</li> </ul>	R: yes, "Randomisation was stratified by centre and histological grade (indolent vs aggressive)." "It was permitted to randomise more than once for different disease sites but in fact this applied to only three patients."  B: of patients not reported, investigators not blinded  I: yes (except for ORR at one month and acute toxicity)  F: Lymphoma Research Trust.

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		<p>1. Standard arm (n=321)</p> <p>2. Lower dose arm (n=319)</p> <p>40 treatment centers in UK</p>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: first line: (exploratory analysis) HR 0.74 (95% CI 0.50-1.10; p=0.13)</li> <li>• PFS only FL: 57% in the 126 known FL patients, no differences between high and low detected</li> </ul> <p>Results aggressive NHL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR was 91% in both arms (p = 0.87)</li> </ul> <p>The moderate or severe acute and late toxicities were modest. Compared to the standard arms, there was a trend for lower rates of acute toxicity</p>	<p>M: only 60% of pts had stage I or II FL and no subgroups for early stages and only FL reported, MZL, MCL and DLBCL included; "trial population was heterogeneous in terms of histological diagnosis, indication for radiotherapy, and other treatment received"; 83% of pts received RT as or as part of first-line therapy</p>

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							and late morbidity in the lower-dose arms especially for erythema (29% vs. 41%, p < 0.001).	
[53]	Long-term follow up of prospective single arm study	N=177 (stage I and II NHL) follicular small cleaved-cell and follicular mixed small cleaved-cell and large-cell nonHodgkin's lymphoma (NHL)	Radiotherapy: either to one side of the diaphragm (involved or extended field) Or to both sides (total lymphoid irradiation [TLI]) Or subtotal lymphoid irradiation [STLI])  Radiation doses ranged from 35 to 50 Gy	Stage I = 73 (41%) Stage II = 104 (59%)  Forty-five pts (25%) had staging laparotomy; 34 (19%) had extranodal involvement	Median 7.7 yrs (longest 31 yrs)	Survival  Freedom from relapse	Survival: Year 5: 82% Year 10: 64% Year 15: 44% Year 20: 35%  Relapse-free: Year 5: 55% Year 10: 44% Year 15: 40% Year 20: 37% sign. worse for older patients  "Treatment on both sides (67% relapse-free) of the diaphragm was associated with a significantly lower relapse rate	R: N/A B: N/A I: not reported F: not reported M: very old trial

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>compared with treatment on one side only (36% relapse-free) (P = .001)"</p> <p>"Univariate analysis showed that youth and staging laparotomy were associated with sign better survival and that free from relapse was better following treatment on both sides of the diaphragm or laparotomy"</p>	
[54]	Retrospec- tive case series/ multicent er observati onal study	N=94  Arm 1: N=43  Arm 2: N=51	<b>Arm 1:</b> Patients were treated with 3D conformal radiation therapy <b>(involved-field technique)</b> and <b>rituximab.</b>	<p>Patients were adults and had grade 1 to 3a, stage I or II follicular lymphoma.</p> <p>Patients were recruited from two different cohorts. Each of those cohorts represents a different treatment arm</p>	<p>The median follow up was 10.9 years.</p> <p>Arm 1: 8.6 years.</p>	<p>Progression-free survival</p> <p>Overall survival</p> <p>Treatment response</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR</li> </ul>	<p>PFS (median)</p> <p>Arm 1: not reached.</p> <p>Arm 2: 10.2 months</p> <p>OS (median)</p> <p>Arm 1: not reached.</p> <p>Arm 2: not reached.</p>	<p>R: No.</p> <p>B: No.</p> <p>I: No sufficient information reported.</p> <p>F: No information provided.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>Radiation therapy was taken out using anterior-posterior/posterior-anterior fields or a multibeam approach one month after the last dose of rituximab.</p> <p>Rituximab was administered with a dose of 375mg/m<sup>2</sup> on days 1, 8, 15 and 22</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Arm 2:</b> Patients were treated with <b>2D-involved-field radiotherapy</b></li> </ul>	for this retrospective comparison.	Arm 2: 16.5 years.	<p>Bone marrow molecular disease</p> <p>Secondary malignancies/FL transformation</p>	<p>Treatment response</p> <p>CRR:</p> <p>Arm 1: 97.6%</p> <p>Arm 2: 86.3%</p> <p>For 51 pts receiving RT alone at a median follow-up of 16.7 years (range: 1.8-22.9 years), the 10-year PFS and OS projections were 50.7% and 83.6%</p> <p>For 43 pts receiving R and RT (Rit-RT) at a median follow-up of 8.6 years (range: 1.8-14), the 10-year PFS and OS projections were 64.6% and 94.4%</p>	M: Patients in arm 2 received a significantly higher median cumulative radiation dose (40 vs. 31 Gy, p<0.001)

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			and a median cumulative dose of 40 Gy. 5 patients were treated with 3D conformal radiation therapy.					
[55]	Prospective case series	N=117 Arm 1: N=55 Arm 2: N=62	Arm 1: <b>Total</b> centric <b>lymphatic</b> irradiation  (patients with mediastinal, hilar, periaortic, iliac or mesenterium involvement)  <b>Extended-field</b> radiation  (patients with peripherally located	Patients with stage I to IIIa follicular lymphoma.  These patients were treated with different radiation techniques.	The median follow-up was 68 months.	Freedom from relapse  Lymph node in-field recurrences  Any lymph node recurrences  Extranodal recurrences  Overall survival	Probabilities of relapse at 7 years  Stage I patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• arm 1: 17%</li> <li>• arm 2: 27%</li> </ul> Stage II patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• arm 1: 56%</li> <li>• arm 2: 31%</li> </ul> Probabilities of lymph node in-field recurrences at 7 years  Stage I patients	R: N/A B: N/A I: not reported F: No information provided. M: Only patients with peripherally located lesions were part of arm 2. N=7 patients had radiation dose deviations.

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			follicular lymphoma)  total dose of 26 Gy (2 Gy per fraction, 5 days per week + 10 Gy boost (fractioned to 2Gy per day) to enlarged lymph nodes)			Safety/toxicity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• arm 1: 17%</li> <li>• arm 2: 2%</li> </ul> Stage II patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• arm 1: 40%</li> <li>• arm 2: 0%</li> </ul> Probabilities of lymph node recurrences at 7 years Stage I patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• arm 1: 17%</li> <li>• arm 2: 20%</li> </ul> Stage II patients <ul style="list-style-type: none"> <li>• arm 1: 43%</li> <li>• arm 2: 20%</li> </ul> Extranodal recurrences Data were not described according to	



Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							the different radiation strategies.  <b>Overall survival</b>  <b>Survival data were not described according to the different radiation strategies.</b>	
[56]	National Cancer Data Base retrospective cohort study	N= 35,961  Group 1: N= 13,208  Group 2: N= 7,366  Group 3: N=11,307  Group 4: N=2,957	Group 1: observational treatment strategy  Group 2: radiotherapy alone  Group 3: chemotherapy alone  • Group 4: radiotherapy	Patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma.  Patients with other than external-beam radiotherapy were excluded.	The median follow-up was 58 months for the entire cohort and 64 months for survivors	Overall survival	Overall survival  • median  Total cohort: 149 months  Patients with any radiotherapy: 179 months  Observational strategy: 125 months  • at 5 years  Total cohort: 78%	R: No  B: Not mentioned  F: Not mentioned  M: Missing information on treatment strategy of 1,123 patients (3%).

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			and chemotherapy				Patients with any radiotherapy: 86%  Observational strategy: 74%  • at 10 years  Total cohort: 59%  Patients with any radiotherapy: 68%  Observational strategy: 52%	
[57, 58]	Prospecti- ve, single- arm multicent- er phase II	N=85	<b>involved field radiation</b> (30/40 Gy) in combination with <b>R (8 cycles, 375mg/m<sup>2</sup>)</b> over 12 weeks  • 4 weeks R 4 weeks break (radiation)	Stage I-II (Ann Arbor) WHO grade 1/2 CD20+ nodal FL age <76 (median 55yrs) ECOG performance status 0-2 47 male /37 female	Median 66 months  (visits until 30 months defined with protocol, extended follow-up)	<b>Primary:</b> PFS  <b>Secondary:</b> OS CR after 7 weeks (R monotherapy) and after 18 weeks Relapse rate Relapse pattern	<b>ITT: 2yr PFS: 85%</b> (90% CI 77-91) one sided p=0.026) (counting 2 deaths due to secondary tumors: 83%)  PP: 2yr PFS: 86% (90% CI 77-91) one sided p=0.025	R: N/A  B: no  I: yes and per protocol set for sensitivity analysis  F: trial is funded by Roche Pharma AG, Switzerland. Funding includes trial organization

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			planning CT) 4 weeks R + involved field radiation	Exclusion of pts with bulky disease or prior treatment	by participa ting centers)	Relapse free survival Toxicity QoL MRD	<p>PP: 5yr PFS: 75%</p> <p><b>ITT: 2yr OS: 97%</b> (95% CI 90-99)</p> <p>PP: 5yr OS: 96% (95% CI 89-99)</p> <p><b>ITT:</b> CR 51% (7weeks) CR 73% (18weeks) CR 85% (6 months)</p> <p><b>AEs:</b> 529 in 95% (81/85) of pts (most common: gastrointestinal disorders)</p> <p><b>SAEs:</b> 13pts (first 30 months) 17/76 recurrences in PP population (14 outside radiation field)</p>	and monitoring by the KKS Heidelberg, the statistical analysis, data management and the supply of the study medication. There is no other funding of the trial. The authors have no financial relationship with Roche Pharma AG. The authors also participate in other scientific trials which are supported by Roche Pharma AG.

Referenz	Design	Studien- größe	(verglichene) Interventionen / (ggf. Dosierung)	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p><b>QoL:</b> (QLQ-C30 questionnaire): "no substantial influence"</p> <p>MRD: clonal marker in 36% of pts at diagnosis, all but 1 pts experienced molecular treatment response</p>	

## 11.2.2. GRADE-Bewertung

### 11.2.2.1. GRADE-Bewertung: Strahlentherapie (RT) vs. Watch and Wait (W&W)

[56]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non RCT	PFS						Not reported
	Non RCT	QoL						Not reported
	Non RCT	Safety						Not reported

**11.2.2.2. GRADE-Bewertung: Radiotherapie vs. Radiotherapie + Systemtherapie**

[59]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊖⊖ low
	RCT	PFS	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊖⊖ low
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊖⊖ low

OS: Kaplan-Meier-Kurven zeigen in Interventionsarm unerklärten loss-to-follow-up, keine Konfidenzintervalle gegeben, geringe Anzahl an Events; PFS: bei 10 Jahren signifikant mit breiten Konfidenzintervall, zu anderen Zeitpunkten nicht; Kaplan-Meier-Kurven zeigen in Interventionsarm unerklärten loss-to-follow-up; Safety: keine Analyse, geringe Anzahl Events

**11.2.2.3. GRADE-Bewertung: Radioimmuntherapie (RT+R)**

[54, 57]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊖⊖

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
								low
	Non RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non RCT	QoL	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non RCT	Safety	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

QoL: nur in einer Studie berichtet, insgesamt wenige Patienten, keine Zahlen gegeben, in Abbildung teilweise breite Streuung

**11.2.2.4. GRADE-Bewertung: Strahlentherapie (RT) total lymphatisch vs. extended field**

[55]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS						Not reported
	Non RCT	PFS						Not reported
	Non RCT	QoL						Not reported
	Non RCT	Safety						Not reported

[53]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non RCT	PFS	-	-	-	-	-1	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non RCT	QoL						Not reported
	Non RCT	Safety						Not reported

OS: „Survival“ und statt PFS: „Relapse-free survival“ als Endpunkt bewertet; Studie sehr alt, dafür langes follow-up;



**11.2.2.5. GRADE-Bewertung: Strahlentherapie (RT) Dosis**

[52] 40-45 Gy in 20-23 Teilen vs. 24 Gy in 12 Teilen

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	PFS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low

OS, PFS, Safety: Patientenpopulation sehr heterogen (nicht nur Erstlinientherapie eingeschlossen, nicht nur FL-Patienten; keine Subgruppen berichtet), Konfidenzintervalle sehr breit

[51] 24 Gy in 12 Teilen vs. 4 Gy in 2 Teilen

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	PFS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	QoL			-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	Safety	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low

For PFS: „time to local progression“-assessment; Patientenpopulation sehr heterogen bezüglich Einschlusskriterien (nicht spezifisch zu Erstlinientherapie, nicht spezifisch FL-Patienten); sehr breite Konfidenzintervalle, oder Ergebnisse nicht ausreichend berichtet

## 11.3. Kapitel 7 Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie in fortgeschrittenen Stadien III und IV

### 11.3.1. Evidenztabelle

#### 11.3.1.1. Systematische Übersichtsarbeiten

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[60]	Only RCT Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq 18</math></li> <li>• Histologic confirmation of FL</li> <li>• Advanced disease (stage III+IV)</li> </ul>	Arm A: Anthracycline-containing regimens (ACR)  Arm B: non-ACR	Primary outcome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> Secondary outcome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• CR</li> <li>• ORR</li> <li>• RD</li> <li>• Relapse</li> <li>• Disease control</li> <li>• QoL</li> </ul> AEs	N of included studies= 8 N of included pts.=2636  <b>Characteristics of included pts.:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low-grade NHL</li> <li>• Initial, untreated indolent NHL</li> <li>• No prior chemotherapy</li> </ul> <b>OS</b> (3 studies; 464 pts.): HR: 0.99 (95% CI 0.77 to 1.29) (I <sup>2</sup> =0%)  All cause mortality (2 studies; 539 pts.) <ul style="list-style-type: none"> <li>• At 3 years: A vs. B.: RR 0.92 (95%CI 0.67 to 1.26)</li> <li>• At 5 years: A vs. B.: RR 0.95 (95% CI 0.77 to 1.18)</li> </ul> <b>CR</b> (all trials): A vs. B: RR 1.05 (95% CI 0.94 to 1.18) (I <sup>2</sup> =0.46%) (after adjusting for causing trial: RR 1.11; 95% CI 0.99 to 1.25; I <sup>2</sup> =0%)	SR 1a  Follow-up: between 3-5 y  Randomization: Yes  Blinding: No  ITT: N/A  Financial support: No external funding received	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Federico 2013 (<i>Journal of Clinical Oncology</i>)</li> <li>• Jones 1983 (<i>Cancer</i>)</li> <li>• Kimby 1994 (<i>Annals of Oncology</i>)</li> <li>• Lepage 1990 (<i>Hematological Oncology</i>)</li> <li>• Peterson 2003 (<i>Journal of Clinical Oncology</i>)</li> <li>• Taylor 2006 (<i>Leukemia &amp; Lymphoma</i>)</li> <li>• Unterhalt 1996 (<i>Leukemia</i>)</li> <li>Zinzani 2000 (<i>Journal of Clinical Oncology</i>)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p><b>ORR</b> (3 trials; 616 pts.): RR 1.06 (95% CI 1.00 to 1.12; I2=12%)</p> <p><b>Disease control:</b> A vs. B.: HR 0.65 (95% CI 0.52 to 0.81; I2=0.14)</p>		
[61]	<p>Nb of included studies for FL: 3</p> <p>Nb. of FL pts. not explicitly reported</p>	“efficacy and safety of chlorambucil in treatment of B-cell malignancies”	<p>No outcomes prioritized</p> <p>Efficacy data (PFS, ORR, CRR, PRR, OS) and safety data extracted</p>	<p>“For patients with FL {...} immediate prescription of CLB alone was not advantageous in comparison with delayed use of CLB in terms of OS”</p> <p>Time to second chemotherapy longer in the observation group (66 months) than in intermediate CLB group (43 months) (p=0.01)</p> <p>For pts. with FL, suitable for chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· CRR: CHOP group (18%) vs. MCP group (14%) (not statistically significant; p=0.066)</li> <li>· ORR: CHOP group (86%) vs. MCP group (77%) (Statistically significant; p=0.0094)</li> <li>· “A statistical difference was observed in favor of the CHOP regimen (91%) in comparison with the MCP regimen (82%) (p1/40.026) in terms of ORR only for the FL subgroups”</li> </ul>	<p>Narrative SR 3a</p> <p>Follow-up: not applicable</p> <p>Randomization: yes, only RCTs included</p> <p>Blinding: not applicable</p> <p>ITT: not applicable</p> <p>Financial support: not reported</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herold 2007 (<i>J Clin Oncol</i>)</li> <li>• Nickening 2006 (<i>Cancer</i>)</li> <li>• Ardesna 2003 (<i>Lancet</i>)</li> <li>• (the ones with FL pts)</li> </ul>
[62]	<p>Only FL</p> <p>Only first line</p>	<p>Chemo+R</p> <p>Vs.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> </ul>	<p><b>OS:</b> For all four trials there was an increased likelihood of survival if receiving R-chemotherapy. For R-CVP</p>	<p><b>Health Technology Assessment (HTA) for clinical effectiveness</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcus 2005, 2008 (<i>Blood</i>)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	Only stages III and IV  Only RCT	Chemo  (Chemo: CVP, CHOP, MCP, CHVPi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Response rates</li> <li>• Cost-effectiveness</li> </ul> QoL	<p>compared with CVP, there was 36% increased survival benefit, for R-CHOP compared with CHOP there was a 42% increased survival benefit, for R-MCP compared with MCP a 60% increased survival benefit and for RCHVPi compared with CHVPi there was a 31% survival benefit (all but the latter sign.)</p> <p><b>PFS:</b> median PFS was significantly prolonged in OSHO-39 trial. PFS was not reported in the other three trials.</p> <p><b>AE:</b> The most common AEs observed in the four trials were related to the blood and bone marrow, including leucocytopenia, neutropenia and granulocytopenia. Fatigue, neutropenia and back pain were the most common severe AEs and occurred at a slightly higher frequency in patients receiving R-CVP. Adverse events of any grade were reported as more frequent in the R-MCP arm than in the</p> <p>MCP</p>	<p><b>and cost-effectiveness of R</b></p> <p>ITT: partly</p> <p><b>Randomization:</b> yes</p> <p><b>Blinding:</b> no</p> <p><b>Follow-up:</b> 4-5 yrs</p> <p><b>Financial support:</b> not clearly stated, conflicts of interests of authors reported as "none"</p> <p><b>Methodological flaws:</b> "Given resource constraints and data limitations, it was not possible to calculate the standard errors (SEs) and confidence intervals (CIs) to give an indication of the uncertainty in the data."</p> <p>"It is noted that the median age of patients within the trials (52-61 years) is considerably younger than that seen in clinical practice, where over 70% are aged &gt; 60 years at diagnosis and clinical advice suggests</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiddemann 2005 (<i>Blood</i>) (Buske 2008)</li> <li>• Herold 2007 (<i>Journal of Clinical Oncology</i>)</li> </ul> <p>Salles 2008 (<i>Blood</i>)</p>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[63]	Database and Conference :  1. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library Issue 2011, The Cochrane Collaboration, Oxford, UK)  2. MEDLINE (January 1996 to June 2011)  3. Conference proceedings of  American Society of Hematology (2004-2011) and American Society of	Treatment with induction chemotherapy, followed by RIT consolidation with either 131I-tositumomab or 90Y-ibritumomab tiuxetan	OR  2 year OS  5 year OS  2 year PFS  5 year PFS	1. Included study : 8 studies (6 were phase II trial and 2 were nonblinded phase III trial)  2. Financing: Funding for this study was received from Dr Flowers' Georgia Cancer Coalition Distinguished Scholars Award and Spectrum.  3. Patient Characteristics :  783 patients  Median age from 49 to 57 years  97.2% of patients had stage III/IV disease, with 73% to 100% patients having grade 1/2 disease  4. Result:  CR= 82.7% with I2= 94.2 and Cochran Q test P value of < 0.0001, indicating a high degree of heterogeneity  OR was 96.2% with I2 =71.2 and the Cochran Q test P =0.002, which indicates moderate heterogeneity  2-year PFS was 76.8% with I2 = 65.4 and the Cochran Q test P =0.005, which indicates moderate heterogeneity.	that the ECOG performance status is better than that seen in UK clinical practice."  1. Study quality:  Blinding : not mentioned  ITT : not mentioned  2. Bias : Egger Test found significant evidence of bias for the CR rate, OR rate, and 2-year PFS. The Begg and Mazumadar Rank Correlation Test found evidence of publication bias for only 2-year OS; and Duval and Tweedie Trim and Fill Test extrapolated the probable absence of at least one study for every measure.  3. Heterogenicity:  moderate-to-high heterogeneity in the estimates of CR rate, OR rate, and 2- and 5-year	1. Hainsworth et al,2009 ( <i>Clin Lymphoma Myeloma</i> )  2. Jacobs et al, 2008 ( <i>Clin Cancer Res</i> )  3. Leonard et al, 2005 ( <i>J Clin Oncol</i> )  4. Link et al, 2010 ( <i>J Clin Oncol</i> )  5. Morschhauser et al, 2008 ( <i>J Clin Oncol</i> )  6. Press et al, 2006 ( <i>J Clin Oncol</i> )  7. Press et al, 2011a ( <i>ASH Annual Meeting Abstracts</i> )  8. Zinzani et al, 2008 ( <i>Lancet Oncol</i> )

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Clinical Oncology</p> <p>Inclusion Criteria for the studies :</p> <p>1. phase II or III clinical trials</p> <p>2. patients with untreated FL</p> <p>3. treatment with induction chemotherapy, with or without immunotherapy, followed by any RIT consolidation</p>			<p>2-year OS was 94.2% with I2 =0, which indicated low heterogeneity</p> <p>5-year PFS was 57.6% (Figure 3C) with I2=66.5 and the Cochran Q test P =0 .018, which indicates moderate heterogeneity</p> <p>5-year OS was 90.1% with I2 = 49.32 and a P value of 0.116, which fell within the range of low heterogeneity</p> <p>5. Trial type : 7 were multicenter trials</p>	<p>PFS. Low heterogeneity in both 2- and 5-year OS.</p>	
[64, 65]	<p>Only RCT</p> <p>Eligibility criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age: &gt;=18</li> </ul>	<p>Arm A: chemotherapy + Rituximab</p> <p>Arm B: chemotherapy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>Disease control</li> <li>Overall response</li> <li>Toxicity</li> </ul>	<p>N of included studies= 7 (5 with FL) N of included pts.= 1943 (1480 with FL)</p> <p><b>Results for FL pts:</b></p> <p><b>OS:</b> HR for mortality 0.63; 95% CI 0.51 to 0.79 (better overall survival in the Rchemo group than in chemotherapy- alone group)</p>	<p>SR 1a</p> <p>Follow-up: between 18-39 months</p> <p>Randomization: yes</p> <p>Blinding: yes in 6/7 studies</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Forstpointner 2004 (<i>Blood Journal</i>) (mantle cell and FL)</li> <li>Herold 2004 (<i>ASH Annual Meeting Abstract</i>)</li> <li>Hiddeman 2005 (<i>Blood Journal</i>)</li> <li>Forstpointer 2004 (<i>Blood</i>)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologic confirmation of FL or mantle cell lymphoma</li> </ul>			<p><b>Disease Control:</b> R-chemo statistically significantly superior to chemotherapy alone: Peto Odds-Ratio: 0.58 (95% CI 0.50 to 0.68)</p> <p><b>Toxicity:</b> not given for FL pts seperately</p>	<p>ITT: yes in 6/7 studies</p> <p>Financial support: authors' association with the Hoffmann-LaRoche AG., external support received from the German Federal Ministry for Education and Research</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herold 2004 (<i>ASH Abstract</i>)</li> <li>Lenz 2005 (<i>Journal of Clinical Oncology</i>)</li> <li>Marcus 2005 (<i>Blood Journal</i>)</li> <li>Rivas Vera 2005 (<i>ASH Abstracts</i>)</li> <li>Van Oers 2006 (<i>Blood Journal</i>)</li> </ul>
[66]	Number of included studies: 3 or 2, (FL frontline only)	R-CHOP vs. R-CVP as frontline treatments Arm A: R-CHOP (n=223) Arm B: R-CVP (n=162)	Primary outcome: Response rates (PR, CR, PR+CR)	CR: A: 44 pts. (19.7%); B: 66 pts. (41.3%) (p<0.001) PR: A: 170 pts. (76.2%); B: 65 pts. (40.6%) (p<0.001) CR+PR: A: 214 pts. (96%); B: 131 pts. (81.9%) (p<0.001)	SR 4 with questionable methodology Follow-up: not reported Randomization: included studies randomized but not for here analyzed comparison Blinding: not reported ITT: only 1/4 Financial support: Funding and sources of support not reported; The authors declare that they have no competing interests. Methodological flaws: inconsistent in terms of how many studies are	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hiddemann 2005</li> <li>Domingo 2001 (<i>8Haematologica</i>)</li> <li>Marcus 2005 (<i>Blood</i>)</li> <li></li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
					included only frontline analysis (2 to 4 mentioned in different sections of the paper); statistical analysis not feasible this way since different studies compared with each other instead of different study-arms; no reliable conclusions can be drawn	

## 11.3.1.2. Einzelstudien

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
(Ardeshtn a 2003)	RCT	N=309 Recruited between 1982 and 1990	Immediate systemic therapy with oral chlorambucil (10mg/day) (n=158)  Vs.  Observation until disease progression (n=151)  In both arms: RT to symptomatic nodes allowed	Asymptomatic, advanced stages (III+IV), low grade non-HL	16 yrs	OS  Cause-specific survival	median <b>overall survival</b> for oral chlorambucil 5.9yrs [range 0-17.8] and for observation 6.7yrs [0.5-18.9], p=0.84; hazard ratio 1.026 [95% CI 0.798-1.319)  median <b>cause-specific survival</b> 9yrs [0-17.8] for oral chlorambucil and for observation 9.1yrs [0.67-18.9] years, respectively p=0.44; hazard ratio 1.125 [95% CI 0.835-1.517]).	R: yes  I: yes  B: not reported  F: Lymphoma Research Trust funded this trial; Conflict of interests: non declared  M: recruitment time and study period long ago
(Ardeshtn a 2014)	RCT	N=463 Recruited between 2004- 2009 (UK, Australia , New Zealand,	Planned: Arm A: watch and wait (n=187)  Arm B: R induction (4 weekly infusions of 375 mg/m <sup>2</sup> R) (n=84)	Eligibility criteria:  • Pts. aged >= 18 years  • Low-tumor-burden follicular lymphoma (grades 1, 2, and 3a) <b>stage II, III, or IV</b>  • Asymptomatic (no B symptoms or severe pruritus)	46-50 months	• QoL  • Time to start of treatment  • OS  • PFS	<b>Time to start of new treatment:</b> 78% (95% CI 69-87) of pts in the R induction group did not need treatment at 3 years, which was sign. more than in the watchful waiting group (HR 0.35, 95% CI 0.22- 0.56; p<0.0001)	R: yes  I: yes  B: no, open label  F: trial sponsor (University College London); declaration of interest: Authors received honoraria from Roche, Amgen, Celgene, Novartis, AstraZeneca and so on; furthermore Authors received funding for being

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		Turkey, Poland)	<p>Arm C: R induction + R maintenance (12 infusions given at 2-monthly intervals for 2 yrs) (n=192)</p> <p>Carried out: as a two-arm study: w&amp;w vs. R induction and R maintenance</p>	<p>• ECOG performance status of 0-1</p> <p>Characteristics of included pts.: Median age: A: 60 years (range 28 to 82); B: 60 years (range 33-86); C: 60 years (range 27-87) Male sex: A: 79 pts. (42%); B: 34 pts. (40%); 99 pts. (52%)</p>			<p>Pts in the R induction group did not show improvements in their <b>QoL</b> compared with the w&amp;w group. There was a sign. improvement in the Mental Adjustment to Cancer scale score from baseline to month 7 in the R maintenance group (p=0.0001) that did not occur in the watchful waiting group (p=0.19)</p> <p>18 serious AEs reported in the R groups (four in the rituximab induction group and 14 in the maintenance rituximab group)</p> <p><b>Time to start of new treatment w&amp;w vs. maintenance:</b> sign difference in the time to start of new treatment, with 46% (95% CI 39–53) of pts in the w&amp;w group not</p>	<p>advisory board members, speakers or data managers or travel and accommodations; Roche provided Rituximab free of charge, Authors also received funding from National Institute for Health Research Biomedical Center at University College London Hospitals</p> <p>M: planned 3 arm trial went on to be a 2 arm trial for most of the analysis</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>needing treatment at 3 years compared with 88% (83–92) in the R maintenance group (hazard ratio [HR] 0·21, 95% CI 0·14–0·31; p&lt;0·0001)</p> <p><b>3-year PFS</b> was 36% (95% CI 29–43) in the w&amp;w group and 82% (77–88) in the R maintenance group (HR 0·23, 95% CI 0·16–0·32; p&lt;0·0001)</p> <p><b>3-year OS</b> was 94% (95% CI 90–98) for the w&amp;w group and 97% (94–99) for the R maintenance group, with <b>no difference</b> between the two groups (HR 0·73, 95% CI 0·34–1·54; p=0·40)</p>	
[67]	RCT	N=193 Newly diagnosed FL pts with low	Arm 1: no initial treatment (N=66) (watch&wait)	Previously untreated pts with small-cell or mixed-cell follicular NHL confirmed by nodal biopsy  < 70 years old	Median 45 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR/CR</li> <li>• Freedom from treatment (FFT)</li> <li>• FFT failure (FFTF)</li> </ul>	<p>ORR/CR evaluated for treatment arms 2&amp;3, no sign. differences</p> <p>Progression: Median time to progression:</p>	<p>R: yes</p> <p>I: yes</p> <p>B: no</p> <p>F: not reported</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		tumor burden  Recruitm ent: October 1986 to May 1995	Arm2: prednimustine 200mg/m2/d for 5 days per month for 18 months (N=63)  Arm 3: interferon-alfa 5 MU/d for 3 months then 5 MU three times per week for 15 months (N=63)	Ann Abor stages II, III, IV		<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Progression</li> </ul> Toxicity/Safety	Arm 1: 23 months Arm 2: 40 months Arm 3: 32 months Early progression (<1 year): Arm 1: 21 Arm 2: 7 Arm 3: 13  <ul style="list-style-type: none"> <li>• No further analysis</li> </ul> OS at 5 years: Arm 1: 78% Arm 2: 70% Arm 3: 84% Median OS: not reached Major cause of death: progression  Toxicity: no analysis "toxicity of prednimustine was mild"; "Side effects of interferon alfa, such as  fever, chills, and asthenia, were commonly observed. For 10 patients in arm 3, treatment with interferon alfa was withdrawn in the	M: old study

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							absence of lymphoma progression”	
(Colombat 2012)	Prospective cohort study	N=49	One arm Outpatient weekly treatment with R	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18–75 years of age</li> <li>• a histologically confirmed diagnosis of FL according to the Revised European American Lymphoma classification</li> <li>• stage II–IV of the Ann Arbor classification, with at least one measurable site and low tumor burden according to the GELF criteria</li> </ul>	Median : 83.9 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clinical response 1 month after the end of rituximab treatment</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• bcl-2 status</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clinical response rate at day 78 was 74% with 13 complete responses (CR)/unconfirmed complete responses (CRu) and 23 partial responses (PR)</li> <li>• median PFS: 23.5 months [95% CI 13.6–36.7]</li> <li>• median response duration for the responders after 3 months (n = 36) was 28.7 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R: N/A</li> <li>• B: N/A</li> <li>• I: No (per protocol)</li> <li>• F: Roche</li> <li>• M: No comparator</li> </ul>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							(95% CI 14.9-54.4)  • median PFS for patients still bcl-2 positive in blood at day 50 (12.5 months) was significantly shorter than the median PFS of 36.7 months for patients who responded and became bcl-2 negative after rituximab treatment with (P = 0.019)	
[68]	Randomized Phase II trial	N =59	Arm A: N=29 500 mg ofatumumab IV on day 1 + CHOP every three weeks of each cycle, 6 cycles in total.  Arm B: N = 30 1000 mg ofatumumab IV on day 1 + CHOP every three weeks of	Eligible patients: ≥18 years old, had previously untreated grade 1–3 FL (according to WHO) <b>stage III/IV or bulky stage II</b> ;  • ECOG performance status was 0-2.	Median follow-up was 12.6 months	Primary:  • ORR  Secondary:  • CRR  • PFS  • OS  • PET response  • Safety  • Pharmacokinetics	ORR:  Arm A: 90% Arm B: 100%  CRR:  Arm A: 24% Arm B: 38%  PFS and OS could not be assessed, due to the short follow-up period.  AEs had not been separately reported for	R: Yes.  I: No sufficient information provided.  B: No, study was an open-label trial  F: The study was cosponsored by Genmab A/S and GlaxoSmithKline. Editorial support was funded by GlaxoSmithKline.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			each cycle, 6 cycles in total.  Patients received acetaminophen 1000 mg and cetirizine 10 mg (or equivalent) before each dose of study drug; all patients received glucocorticoid (prednisolone 100 mg or equivalent) before doses 1 and 2.				each arm. In total, 35 grade 3 or 4 AEs have been documented. Neutropenia (N=13) and leucopenia (N=17) were the most common AEs.	
[69-72] (SABRINA)	2 stage, randomized, open-label, phase III trial	113 centers in 30 countries N=410	Intravenous 375 mg/m <sup>2</sup> R Vs. subcutaneous 1400 mg R  Boths plus chemotherapy (6-8 cycles CHOP or 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aged 18 and older</li> <li>• Untreated grade 1,2,3a FL</li> <li>• CD20+</li> <li>• ECOG 0-2</li> <li>• Life expectancy of 6 months or more</li> </ul>	Median 37 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (CR, CRu, PR)</li> <li>• EFS</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• Pharmacokinetic non-inferiority</li> <li>• SAE and AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OR (after induction) =84.9% (95% CI 79.2-89.5) intravenous vs. 84.4% (95% CI 78.7-89.1) subcutaneous</li> <li>• Frequency of AEs similar in both groups (95% intravenous and 96% subcutaneous)</li> </ul>	R: yes, stratified by selected chemotherapy, FLIPI and region I: yes B: NR F: SABRINA trial was sponsored by Hoffmann-La Roche.



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			cycles CVP) every 3 weeks during induction, followed by R maintenance every 8 weeks	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One or more symptoms requiring treatment</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: (HR 0.84; 95% CI 0.57-1.23)</li> <li>• EFS: (HR 0.91; 95% CI 0.64-1.31)</li> <li>• OS: (HR 0.81; 95% CI 0.42-1.57)</li> <li>• OR (after maintenance)= 78.1% (95% CI 71.3-83.9) intravenous vs. 77.9% (95% CI 71.0-83.9) subcutaneous</li> </ul>	
[73]	Retrospective study	N=849	Arm A: watch and wait (n=286)  (Arm B: "pts. treated upfront" (n=563))	Eligibility criteria: A: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Newly diagnosed FL grade 1-3A</li> <li>• Ann Arbor stage III-IVA</li> <li>• Watch and wait phase</li> </ul> B: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. with stage III-IVA FL</li> <li>• treated upfront during the same period</li> <li>• "Matched background population: ten age- and</li> </ul>	Median follow-up (using reverse Kaplan-Meier censoring method: 56.5 months)	OS  PFS	A:  PFS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-year: 48% (95% CI 43-54)</li> <li>• 5-year: 35% (95% CI 29-42)</li> <li>• 10-year: 29% (95% CI 23-38)</li> </ul> OS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-year: 92% (95% CI 89-95)</li> </ul>	R: not applicable  I: not reported  B: not reported  F: H. Kopps Foundation, Hasselbalch & Lykkegaard Andersen Foundation, Kong Christian den Tiendes Foundation, and the Danish Research Agency

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				sex-matched persons for pt. in A"  Characteristics of included pts. (in A):  • Median age (range): 62 years (31-88)  Male: female ratio: 0.9			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-year: 83% (95% CI 78-89)</li> <li>• 10-year: 65% (95% CI 54-78)</li> </ul> <p>Cumulative risk of dying from lymphoma within 10 years of diagnosis: 13% (95% CI 7-20)</p> <p>"A and B had similar OS during the first 50 months after diagnosis (P = 0.7), but A had increased risk of death after 50 months (P &lt; 0.001)"</p>	
[38, 74-80] [81]FOLL 05	RCT	N=534	<p>Arm A: Rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone (R-CVP) (n=178; eligible for ITT analysis: 168)</p> <p>Arm B: Rituximab, cyclophosphamide</p>	<p>Eligibility criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients between age 18 to 75</li> <li>• Histologically confirmed diagnosis of grade 1, 2, or 3a FL</li> <li>• Ann Arbor stage <b>II to IV</b> disease</li> <li>• ECOG status of 0 to 2</li> </ul>	<p>Median follow-up:  • 34 months (range 1 to 90)</p>	<p>Primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTF</li> <li>• OS</li> <li>• ORR</li> <li>• PFS</li> </ul> <p>AEs</p>	<p>At median follow-up of 34 months</p> <p>3-year TTF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 46%</li> <li>• B: 64%</li> <li>• C: 61%</li> </ul> <p>8-Year PFS:</p>	<p>R: Yes "Eligible patients were randomly assigned according to a central procedure stratified by Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) score (0 to 2 v 3 to 5)"</p> <p>I: Yes "Study end points were evaluated according to the intention-to-treat principle"</p> <p>B: No, Open-label design</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>mide, doxorubicin, vincristine, prednisone (R-CHOP) (n=178; eligible for ITT analysis: 165)</p> <p>Arm C: Rituximab, fludarabine, mitoxantrone (FM) (n=178; eligible for ITT analysis: 171)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Characteristics of included patients:</li> <li>• Median age: A: 56 years (range 31-75; 32% over 60 years old); B: 56 years (range 33-75; 34% over 60 years old); C: 54 years (range 30-75 years; 34% over 60 years old)</li> </ul> <p>Male sex: A: 52%; B: 50%; C: 55%</p>			<p>B vs A: HR for R-CHOP vs. R-CVP: 0.73 (95% CI, 0.54 to 0.98; P = .037)</p> <p>C vs A: HR for R-FM vs CVP 0.67 (95% CI, 0.50 to 0.91; P = .009)</p> <p>8-year OS: 83% (95% CI, 79% to 87%), with no significant differences among study arms</p> <p>3-year OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 98%</li> <li>• B: 95%</li> <li>• C: 93%</li> </ul> <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 88%</li> <li>• B: 93%</li> <li>• C: 91%</li> <li>• (p=0.247)</li> </ul> <p>“Patients treated with R-FM had a higher rate of g III-IV neutropenia (64% vs 28% R-CVP, p&lt;0.001; and vs 50% R-</p>	F: Sources of funding not reported

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>CHOP, p=0.015). During follow-up second malignancies were registered as late events in 23 patients (2%, 3% and 8% in R-CVP, R-CHOP and R-FM, respectively).”</p> <p>At median follow-up of 56 months:</p> <p>5-year TTF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 43%</li> <li>• B: 56%</li> <li>• C: 56%</li> </ul> <p>5-Year PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 62%</li> <li>• B: 60%</li> <li>• C: 47%</li> </ul> <p>(overall p=0.011)</p> <p>“27 second malignancies were recorded in all treatment arms: four in R-CVP, 9 in R-CHOP and 14 in R-FM</p>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[82-84] BRIGHT	RCT	N=447	<p>Arm A: Bendamustine + rituximab (BR) (n=224)</p> <p>Arm B: standard rituximab-chemotherapy regimen (R-CHOP or R-CVP) (n=223)</p>	<p>Eligibility criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq 18</math></li> <li>• CD20-positive indolent NHL (not specific to FL)</li> <li>• Bidimensional measurable disease</li> <li>• Treatment naïve with a need for treatment</li> </ul> <p>Characteristics of included pts.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Median age (range): A: 60 (28-84); B: 58 (25-86)</li> <li>• Male sex: A: 61%; B: 59%</li> </ul> <p><b>Predominantly stage IV</b></p>	<p>Follow-up for TTE outcomes:</p> <p>A: 65.0 months ; B: 64.1 months</p>	<p>Primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRR</li> </ul> <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• PFS</li> <li>• EFS</li> <li>• Time to treatment failure</li> <li>• Median duration of response</li> <li>• OS</li> <li>• QoL (measured by EORTC QLQ-C30)</li> </ul>	<p>(p=0.062; R-CVP vs R-CHOP, p=0.169; R-CVP vs R-FM, p=0.018)"</p> <p>CR-rate ratio: 1.27; 95% CI: 0.87-1.84; P 5 .0569)</p> <p>No other subgroup results for only FL reported!</p> <p>CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 67 pts. (31%; (95% CI 25.3-38.2)</li> <li>• B: 52 pts. (25%; 95% CI 19.5-31.7)</li> <li>• CR ratio: 1.26</li> </ul> <p>PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 139 pts. (65%)</li> <li>• B: 135 pts. (66%)</li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 206 pts. (97%; 95% CI 93.3-98.7)</li> </ul>	<p>R: Yes "patients were then randomized to open-label treatment with either BR or the standard therapy at a 1:1 ratio"</p> <p>I: Not reported</p> <p>B: No, Open-label design IRC assessed CR</p> <p>F: Frazer, PA.; Funding for editorial, design, and production support was provided by Teva Branded Pharmaceutical Products R&amp;D, Inc.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
						<ul style="list-style-type: none"> <li>Safety and tolerability</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>B: 187 pts. (91%; 95% CI 86.0-94.4)</li> </ul> <p>5-year PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 65.5% (95% CI 58.5-71.6)</li> <li>B: 55.8% (95% CI 48.4-62.5)</li> </ul> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A: 81.7% (95% CI 75.7-86.3)</li> <li>B: 85% (95% CI 79.3-89.3)</li> </ul> <p>HRs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS: 0.61 (95% CI 0.45-0.85; p=0.0025)</li> <li>EFS: 0.63 (95% CI 0.46-0.84; p=0.0020)</li> <li>DOR: 0.66 (95% CI 0.47-0.92; p=0.0143)</li> <li>OS: 1.15 (95% CI 0.72-1.84; p=0.5461)</li> </ul> <p>"Incidences of vomiting and drug-hypersensitivity</p>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>reactions were significantly higher in patients treated with BR (P &lt; .05), and incidences of peripheral neuropathy/paresthesia and alopecia were significantly higher in patients treated with standard-therapy regimens (P &lt; .05)"</p> <p>physician-reported AEs differed somewhat from patient-reported QOL</p> <p>QoL:</p> <p>BR showed improvements in Cognitive Functioning, Physical Functioning, Social Functioning, GHS</p> <p>BR showed reduction in dyspnea, constipation, fatigue (at some but not all time points assessed)</p> <p>Standard therapy showed less nausea/</p>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							vomiting at one time point assessed	
[85]	Randomized phase trial	N=81 pts	<p>Induction therapy: Arm 1: 4-6 cycles of obinutuzumab (1000mg IV on days 1 and 8 of the first and on day 1 of each subsequent cycle) + bendamustine every 4 weeks</p> <p>Vs. Arm 2: 6-8 cycles of obinutuzumab (1000mg IV on days 1 and 8 of the first and on day 1 of each</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aged ≥18y</li> <li>CD20+ FL</li> <li>with no prior systemic therapy</li> <li>≥1 bi-dimensionally measurable lesion (&gt;1.5 cm at its largest dimension by CT)</li> <li>life expectancy &gt;12 weeks</li> <li>ECOG performance status: 0-2</li> <li>no disease transformation based on lymph node biopsy or re-biopsy within 5 months of the start of treatment (most patients (91%) had <b>Ann Arbor stage III-IV</b> disease, had an intermediate/high FLIPI</li> </ul>	2 years	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR</li> <li>CRR</li> <li>PFS</li> <li>Pharmacokinetics of study drug</li> <li>B-Cell depletion and recovery</li> </ul> <p>Safety of maintenance therapy</p>	<p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adverse events</li> </ul> <p>37% of patients in arm 1 and 55% of patients in arm 2 suffered from at least one grade 3 or 4 hematological adverse event. The most common AE was neutropenia.</p> <p>ORR: Total: 94% Arm 1: 93% Arm 2: 95%</p> <p>CRR: • after completion of induction phase Total: 36% Arm 1: 37%</p>	<p>R: Yes.</p> <p>I: Safety and efficacy analysis included all patients with at least one dose of study drugs.</p> <p>B: No, study was an open-label trial</p> <p>F: The study was funded and sponsored by Hoffmann-La Roche</p> <p>M: Reporting bias → No report on event-free survival (preliminary defined as relevant outcome in the study protocol)</p>



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			subsequent cycle) +CHOP every 3 weeks  Pts with end-of-treatment response: eligible for obinutuzumab <b>maintenance</b> every 3 months for 2 years or until progression	score (82%), and had extra-nodal involvement (67%); 43% had bulky disease)			Arm 2: 35%  •after 30 months  Total: 61%  Arm 1: 63%  Arm 2: 58%  PFS:  • 3-year PFS rate  Arm 1: 90%  Arm 2: 84%	
[86, 87] *2012 (HD2000)	Randomized	N=126  All patients FL	CHOP + 1 dose R vs. CHOP + 3 doses R vs. CHOP + 6 doses R  (every group 6 cycles of CHOP)	Advanced stage FL (IIIa + IV)  Previously untreated CD20+	60 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molecular remission (primary)</li> <li>• Clinical remission</li> <li>• EFS</li> <li>• OS</li> <li>• toxicity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molecular Remission: "Results ... strongly biased, ... the duration of molecular remission could be answered"</li> <li>• PR: 97% (arm B,C, 86% in arm A)</li> <li>• Five-year EFS: 45% in arm A, 60% in arm B and 65% in arm C, no difference between the three arms (P=0.35)</li> <li>• Five-year OS: 72% in arm A, 82% in arm B, and 80% in arm C, with no</li> </ul>	<p>R: yes</p> <p>I: Yes</p> <p>B: not reported</p> <p>F: N/A</p> <p>M: No comparator; dose-finding-study</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							significant difference between the three arms (P=0.46)	
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: most common: leucopenia (70% of allCHOP cycles); no difference in infectious (P 5 0.67) and allergic(P 5 0.70) complications</li> </ul>	
[88] East German Study group Hematology and Oncology Study	Randomized	n=358; FL: N=201 MCP+R n=105 MCP n=96	MCP + R Vs. MCP alone Each: 8x28-day cycles CR or partial remission: Interferon maintenance until relapse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advanced stages (III &amp; IV) indolent or mantle cell lymphoma; 56% of pts FL</li> <li>• Here previous results from only FL pts!</li> <li>• Previously untreated</li> <li>• CD20+</li> <li>• 18-75 yrs</li> <li>• Grade 1&amp;2 only</li> <li>• General performance status of &lt; =2</li> <li>• In need of therapy</li> </ul>	6 years (Herold 2011)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• OR</li> <li>• CR</li> <li>• EFS</li> <li>• PFS</li> <li>• AE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: MCP + R 87%, MCP 74% (4 years)</li> <li>• OR: MCP + R 92% vs. MCP 75%</li> <li>• CR: MCP + R 50%, MCP 25%</li> <li>• EFS: MCP + R: 34 vs. MCP: 57 patients have experienced a treatment failure event (median EFS not reached in MCP+R group vs. 26 months)</li> <li>• PFS: MCP + R 71%, MCP 40%</li> <li>• AE: reported more frequently in theR-MCP arm than in the MCP</li> </ul>	R: yes I: yes B: not reported F: conflict of interest disclosure provided for all authors, mostly honoraria and research funds from Roche and Novartis stated

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							arm (99% v 86% of patients)	
[89] (GLSG)	prospect ive, randomi zed, open- label  multicen ter phase 3	N=427 CHOP+R: N=223 CHOP: N=205	CHOP+R Vs. CHOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advanced stages FL</li> <li>• Requirement for therapeutiv interventions</li> </ul>	3 yrs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• OS</li> <li>• RR for treatment failure</li> <li>• Time to treatment failure</li> <li>• Duration of remission</li> <li>• AE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR: CHOP: 17% vs. CHOP+R: 20%</li> <li>• ORR: CHOP: 90% (85- 94) vs. CHOP+R 97% (93-98)</li> <li>• OS: At 2 years 95% for those treated with R- CHOP and 90% for those treated with CHOP</li> <li>• Time to treatment failure: RR 0.354 (60 and older) (CHOP+R)</li> <li>• Duration of Remission: 16 months (CHOP+R) vs 10 months (CHOP); P&lt;0,38)</li> <li>• AE: Grades 3 and 4 granulocytopenia occurred after 63% of R- CHOP cycles compared</li> </ul>	R: yes I: yes B: no F: DKH, BMBF

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							with 53% of CHOP cycles	
[90, 91] Nordic lymphoma	Phase III, randomized	N=313	R (N=156) Vs. R plus 5 weeks of Interferon (N=157) Each 4 weekly infusions of R, responders eligible for another cycle (N=120 in R; N=124 in R+IFN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 87 % had not received any previous lymphoma therapy</li> <li>• Symptomatic indolent B-cell lymphomas (FL, MZL, SLL, NOS)</li> <li>• Advanced stages</li> <li>• CD20+</li> <li>• Requiring therapy because of symptomatic or progressive disease</li> <li>• Aged &gt;18</li> </ul>	61 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR</li> <li>• Cru</li> <li>• PR</li> <li>• Median time to treatment failure (TTF)</li> <li>OS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR/CRu/OR after cycle 1: 59% in pts with R+IFN and 54% in R only (p=0.34)</li> <li>• CR/CRu/OR after cycle 2: 82% for R+IFN vs. 74% R alone (p=0.116)</li> <li>• Median TTF: 28.0 months R+IFN vs 21.5 months Ralson (p=0.302)</li> <li>• At 5 years, 33% of pts were still failure-free, with no difference between the randomization arms</li> <li>• <b>FL Subgroup (N0257):</b> no sign. diff in TTF</li> <li>• OS: 13% in R and 11% in R+IFN (p=0.496), no treatment related death reported</li> </ul>	<p>R: yes, for induction</p> <p>I: yes</p> <p>B: not reported</p> <p>F: The study was supported by research grants from F.Hoffman-La Roche Ltd in collaboration with the NordicLymphoma Group (NLG) and was also supported in part by research funding from the Nordic Cancer Union (NCU) and a joint grant from Karolinska Institutet and Stockholm County Council.</p> <p>Potential conflict of interest: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at <a href="http://www.informahealthcare.com/lal">www.informahealthcare.com/lal</a>.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[92]	Randomized open label	N=322 Enrolled between 2000-2002	I. CVP Dose 750 mg/m <sup>2</sup> cyclophosphamide intravenously (i.v.) on day 1; 1.4 mg/m <sup>2</sup> vincristine, up to a maximal dose of 2 mg i.v., on day 1; and 40 mg/m <sup>2</sup> prednisone per day, orally, on days 1-5; n = 159.	Inclusion criteria: Pts 18 yrs or older with untreated CD20-positive FL; stage III or IV disease; need for therapy  Median age: 52yrs male: 174; female: 148	53 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OR</li> <li>• CR</li> <li>• PR</li> <li>• OS</li> <li>• TTF</li> <li>• TTP</li> <li>• DFS</li> <li>• AEs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FL OS: 87% R vs 90% in R+IFN</li> </ul> <p>Hematologic toxicity of grade 3 or 4 was neutropenia and thrombocytopenia, each occurring in 3% of patients in the R+ IFN group, compared to &lt;1% (neutropenia) or none (thrombocytopenia) in the R only group</p> <p><b>TTF:</b> sign. prolonged in pts receiving R-CVP (27months; 95% CI: 6-9) compared with those who received CVP alone (7months; 95% CI: 6-9) (P &lt; 0.0001)</p> <p><b>OS:</b> improvement after treatment with R-CVP (83%; 95%CI 77-89) versus CVP (77%; 95% CI 70-83) alone (P=0.029)</p> <p><b>incidence of AE:</b></p>	<p>R: yes</p> <p>B: no</p> <p>I: yes</p> <p>F; many authors received honoraria from pharmaceutical industries, are consultants and advisory board members or received research funding</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>II. Rituximab + CVP Dose 375 mg/m<sup>2</sup> rituximab i.v. on day 1 of eight therapy cycles; n = 162.</p> <p>Patients in both groups were treated every 21 days for a maximum of 8 cycles.</p>				<p>similar in the R-CVP and CVP groups; higher incidence of grade 3/4 neutropenia during treatment with R-CVP (24%) compared with CVP (14%), this did not translate into a higher rate of infections; no treatment-related deaths</p> <p>Statistically sign. And clinically relevant improvements in all other time-to-event variables—including TTP (P&lt;.0001), response duration (P&lt;.0001), and time to next antilymphoma treatment or death (P &lt;.0001) were demonstrated in pts treated with R-CVP compared with those who received CVP alone.</p>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[93-95]	RCT	N=1202 patients with follicular lymphoma	<p>Arm 1: N=601</p> <p>Obinutuzumab (1000mg IV on days 1, 8 and 15 of the first and on day 1 of each subsequent cycle, 6 to 8 cycles in total) + chemotherapy (either CHOP, CVP or bendamustine)</p> <p>Arm 2: Rituximab (375mg/m<sup>2</sup> IV on day 1 of each cycle, 6 to 8 cycles in total) + chemotherapy (either CHOP, CVP or bendamustine)</p> <p>(Chemo: CHOP (33.1% of pts), CVP (9.8% of</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aged ≥18y</li> <li>previously untreated FL (grades 1-3a)</li> <li><b>advanced stage (III or IV or II with bulk)</b></li> <li>ECOG performance status: 0-2</li> <li>The median age was 59 years and 53.2% of patients were female)</li> </ul>	Median follow-up was 34,5 months	<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> </ul> <p><b>Secondary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR</li> <li>Duration of response</li> <li>OS</li> <li>Event-free survival</li> <li>Disease-free survival</li> <li>time to new antilymphoma treatment</li> <li>Safety</li> <li>Pharmacokinetics and pharmacodynamics</li> <li>Minimal-residual disease</li> <li>Transformation rate to diffuse</li> </ul>	<p>PFS:</p> <p>HR: 0.66, 95% CI: 0.51 to 0.85, p=0.001, favoring arm 1.</p> <p>ORR:</p> <p>Arm 1: 88.5%</p> <p>Arm 2: 86.9%</p> <p>CRR:</p> <p>Arm 1: 19.5%</p> <p>Arm 2: 23.8%</p> <p>OS:</p> <p>HR: 0.75, 95% CI: 0.49 to 1.17, p=0.21.</p> <p>EFS:</p> <p>HR: 0.65, 95% CI: 0.51 to 0.83, p&lt;0.001.</p> <p>New antilymphoma treatment:</p> <p>HR: 0.68, 95% CI: 0.51 to 0.91, p=0.009.</p> <p>Safety</p>	<p>R: Yes.</p> <p>I: Efficacy analyses included all randomized patients and safety results were analyzed in the subgroup of patients with at least on dose of study drugs.</p> <p>B: No, study was an open-label trial.</p> <p>F: The study was sponsored and funded by Hoffmann-La Roche</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			pts), or bendamustine (B) 57.1% of pts - allocated according to center)  Pts with a CR or PR at the end of induction received study antibody every 2 months for 2 years or until withdrawal from trial as <b>maintenance</b> therapy			large-cell lymphoma	-Grade 3 to 5 AEs (induction phase)  Arm 1: 60%  Arm 2: 56.3%  -Patients with at least one SAE (induction phase)  Arm 1: 27.9%  Arm 2: 24.1%	
[96]	Prospective observational study	N=1754	Arm A: Watchful waiting (n=386)  Arm B: Rituximab monotherapy (n=296)  Arm C: Rituximab +	"The National LymphoCare Study is a prospective, multi-centre, observational study collecting data on over 2700 previously untreated patients with FL newly diagnosed from 2004 to 2007 at 265 sites in the United States (US)	Median follow-up: 8.1 years	• OS  PFS	HRs (multivariate analysis)  C vs. A:  • OS: 0.96 (95% CI 0.74-1.24; p=0.77)  • Confirmed/ suspected transformation: 0.67 (95% CI 0.49-0.91; p=0.01)	R: no  I: N/A  B: N/A  F: This work was supported by Genentech Inc./F. Hoffmann-La Roche Ltd. Support for editorial assistance was funded by Genentech Inc.  M: non randomized calculating hazard ratios: comparable?



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			chemotherapy (n=1072)	<p>Eligibility criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. aged <math>\geq 18</math> years</li> <li>• Diagnosed with FL within 6 months of enrolment</li> <li>• No prior history of lymphoma</li> <li>• <b>FL stage II-IV</b></li> <li>• Characteristics of included pts: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\leq 50</math>: A: 87 pts. (23%); B: 47 pts. (16%); C: 270 pts. (25%)</li> <li>• Age 51-60: A: 99 pts. (26%); B: 53 pts. (18%); C: 287 pts. (27%)</li> <li>• Age 61-70: A: 100 pts. (26%); B: 66 pts. (22%); C: 274 pts. (26%)</li> <li>• Age <math>\geq 70</math>: A: 100 pts. (26%); B: 130 pts. (44%); C: 536 pts. (50%)</li> </ul> </li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS from diagnosis: 0.44 (95% CI 0.38-0.52, <math>p &lt; 0.0001</math>)</li> <li>• TTNT: 0.37 (95%CI 0.31-0.45; <math>p &lt; 0.0001</math>)</li> <li>• Time to first chemotherapy: NA</li> <li>• PFS after second-line therapy: 0.71 (0.58-0.87; <math>p = 0.001</math>)</li> <li>• PFS from first active-lymphoma treatment: 0.98 (0.70-1.38; <math>p = 0.91</math>)</li> <li>• B vs. A: <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: 0.90 (95% CI 0.66-1.23; <math>p = 0.51</math>)</li> <li>• Confirmed/ suspected transformation: 1.01 (95% CI 0.69-1.48); <math>p = 0.95</math></li> <li>• PFS from diagnosis: 0.70 (95% CI 0.57-0.86, <math>p = 0.001</math>)</li> </ul> </li> </ul>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
----------	--------	-------------------	-------------	--------------------------	---------------	------------	---------------	--

- TTNT: 0.70 (95%CI 0.57-0.87; p=0.001)

- Time to first chemotherapy: 0.71 (95% CI 0.54-0.93; p=0.01)

- PFS after second-line therapy: 1.01 (0.79-1.29; p=0.93)

- PFS from first active-lymphoma treatment: 0.84 (0.60-1.16; p=0.28)

“Although time to new treatment and progression-free survival following first- and second-line therapy were improved with chemoimmunotherapy, and time to chemotherapy was improved with rituximab monotherapy, there were no differences in overall survival between watchful waiting and

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							chemoim- munotherapy or rituximab monotherapy"	
[97-100] SWOG S0016	RCT	N = 532	<p>Arm A: CHOP-R (n = 267) 6 cycles of CHOP every 21 days with 6 doses of rituximab</p> <p>Arm B: CHOP-RIT (n = 265) 6 cycles of CHOP every 21 days <b>followed by consolidation</b> with tositumomab/iodine I-131 tositumomab radioimmunotherapy</p>	<p>• Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;18y</li> <li>• <b>advanced-stage (bulky stage II, III, or IV)</b> evaluable FL of any grade (1, 2, or 3)</li> <li>• <b>had not received previous therapy</b></li> <li>• expressing CD20</li> <li>• performance status 0-2</li> </ul>	median follow-up 4.9 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CR</li> <li>• Cru</li> <li>• PR</li> </ul> <p>200 and 365 days after therapy initiation and every 6 months until deaths or signs of FL recurrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remission</li> <li>• Survival status</li> <li>• AE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objective remissions were documented in 84 % of pts in both groups</li> <li>• CR detected in 40 % (Arm A) / 45% (Arm B) / P=.30</li> </ul> <p>After follow up:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2yPFS: 80% (Arm B)</li> <li>• 5yPFS: 66% (Arm B)</li> <li>• 2yPFS: 76% (Arm A)</li> <li>• 5yPFS: 60% (arm A)</li> <li>• two-sided P=.11; one-sided P=.05</li> <li>• 2yOS: 93% (Arm B)</li> <li>• 5yOS: 86% (Arm B)</li> <li>• 2yOS: 97% (Arm A)</li> <li>• 5yOS: 92% (Arm A)</li> <li>• P=.08</li> </ul>	<p>Randomly assigned, but not for consolidation</p> <p>ITT and Blinding are not reported</p> <p>Some Authors are employee at pharmaceutical industries and/or received honoraria of those</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[101, 102]	RCT	N=549 (514 assessed )	A: Bendamustine + rituximab (n=261) B: CHOP-R (n=253)	Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. aged &gt;=18</li> <li>• WHO performance status of 2 or less</li> <li>• stage III or IV disease</li> <li>• Histologically confirmed diagnosis of mantle-cell lymphoma or indolent non-Hodgkin lymphoma, including</li> </ul>	Median follow-up: 45 months (range 29-57)	Primary outcome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> Secondary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• CRR</li> <li>• Acute or late toxic effects</li> <li>• OS</li> </ul>	"AE were similar on the two arms and appeared dominated by the effects of CHOP chemotherapy rather than the immunotherapeutic components"  Kelly 2015: Although statistical significance was not reached [...] serum vitamin D might be the first potentially modifiable factor to be associated with FL survival.	R: Yes "Patients were stratified by histological lymphoma subtype, then randomly assigned according to a prespecified randomization list"  I: No "Analysis was per protocol."  B: No, Open-label design  F: Funding was received from Roche Pharma AG, Ribosepharm/Mundipharma GmbH

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Follicular (FL) (grade 1 and 2)</li> <li>• Lymphoplasmatic</li> <li>• Small lymphocytic</li> <li>• Marginal-zone lymphoma</li> </ul> <p>Characteristics of included pts.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Median age: A: 64 years (range 34-83); B: 63 years (range 31-82)</li> <li>• Nb. of pts. with follicular lymphoma: A: 139 pts. (53%); B: 140 (55%)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Time to next antilymphoma treatment</li> </ul> <p>EFS</p>	<p><b>PFS in pts. with FL:</b> HR for A vs. B: 0.61 (95% CI 0.42-0.87; p=0.0072)</p> <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 242 pts. (93%)</li> <li>• B: 231 pts. (91%)</li> </ul> <p>CRR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 104 pts. (40%)</li> <li>• B: 76 pts. (30%) (p=0.021)</li> </ul> <p>“Patients in the bendamustine plus rituximab group had fewer toxic effects than did those in the R-CHOP group”: SAEs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 49 pts. (19%)</li> <li>• B: 74 pts. (29%)</li> </ul> <p>“Overall survival did not differ between the treatment arms, with 43 and 45 deaths in the B-R and CHOP-R arms, respectively.”</p>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[103] GELA- GOELAMS FL 2000	Randomi- zed  Compara- son unclear?  Paralell Design	n=358 all FL CHVP+R  n=175 CHVP:  n=183	6xCHVP + 6 Infusions of Interferon + R  Vs.  12xCHVP + Interferon  Each over 18 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Age:</b> 18-75</li> <li>• First line</li> <li>• High tumor burden</li> <li>• ARBOR stage II, III, IV</li> </ul>	Median 8.3 yrs (Bachy 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFS</li> <li>• 5y OS</li> <li>• AE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8-year EFS rates were 27.9% (95%CI) (CHVP+I) 21.1-34.6% and 44.1% (CHVP+I+R) (95%CI: 36.7-51.7%)</li> <li>• OS at eight years was 69.8% (95%CI: 63.1-76.6%) and 78.6% (95%CI: 72.5-84.7%) in CHVP+I and R-CHVP+I arms</li> <li>• AE: 23 (6.4%) secondary malignancies occurred: 14 (7.6%) in the CHVP+I and 9 (5.1%) in the R-CHVP+I group</li> </ul>	<p>R: yes</p> <p>I: yes</p> <p>B: Open label</p> <p>M: are study arms comparable? And results interpretable like this?</p>
[104]	retrospe- ctive	N=348 (FL pts diagnose d between 2000 and 2012)	W&w (n=101)  Vs.  Immediate treatment (n=247)	<p>Median age 57 yrs (19-85)</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who were newly diagnosed with FL grades 1 to 3a</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p>	Median : 75 months (range: 7-169)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• TTF</li> <li>• Cumulative risk of transformation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TTF: median TTF were 92 months (95 % CI, 60.1-NA) in the WW cohort vs. 77 months (95%CI, 65.1-107.6) in the immediate treatment</li> </ul>	<p>R: no</p> <p>B: N/A</p> <p>I: N/A</p> <p>F: National Cancer Center Research and Development Fund, Japan Agency for Medical Research and Development (AMED).</p> <p>M: Retrospective analysis</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				<ul style="list-style-type: none"> <li>presence of a histological transforming component such as diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) at the time of the initial diagnosis</li> </ul> <p>enrolled in new agent clinical trials</p>			<p>cohort, which were not significantly different (P = 0.272)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS: difference in OS rates between the WW cohort and the immediate treatment cohort was not significant (P = 0.294)</li> <li>cumulative incidence rates of transformation at 5 and 10 years were 4.4 % (95 % CI, 1.0-11.8) and 4.4 % (95 % CI, 1.0-11.8) in the WW cohort and 3.6 % (95%CI, 1.7-6.7) and 7.6 % (95 % CI, 4.2-12.1) in the immediate treatment cohort, respectively</li> </ul>	

## 11.3.2. GRADE-Bewertung

### 11.3.2.1. GRADE-Bewertung Antikörper vs. kein Antikörper

#### 11.3.2.1.1. GRADE-Bewertung: Chemo + Rituximab vs. Chemo

[88, 89, 92, 103]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS/Mortalität	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-1	-	-1	-	⊕⊕⊖⊖ low

OS nicht in allen Studien als HRs berichtet: breite Konfidenzintervalle, die die schmalere CIs haben: nicht signifikant; wenige Events insgesamt; PFS: nur von einer Studie konkret berichtet, andere EFS; Safety: teilweise verschiedene Richtungen, breite Konfidenzintervalle



**11.3.2.1.2. GRADE-Bewertung: Chemo+Obinutuzumab vs. Chemo+Rituximab**

[93, 94]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high

OS: breites Konfidenzintervall

**11.3.2.1.3. GRADE-Bewertung: Dosisvergleich 500mg Ofanutumumab vs. 1000 mg Ofanutumumab**

[68]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS						Not reported
	RCT	PFS						Not reported
	RCT	QoL						Not reported

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	Safety						Not reported

**11.3.2.1.4. GRADE-Bewertung: Rituximab subkutan vs. Intravenös**

[69-72]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-1	-	-	-		⊕⊕⊕⊖ moderate

OS, PFS: breites Konfidenzintervall und nur eine Studie; Safety: nur eine Studie

**11.3.2.2. GRADE-Bewertung: Watch and wait vs. Induktion**

[67, 96, 105-107]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT+Non-RCT	OS	-	-1	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT+Non-RCT	PFS	-	-1	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	Safety	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low

OS: viele verschiedene Studienmodelle mit verschiedenen Vergleichsarmen, breite Konfidenzintervalle, keine klare Richtung; PFS: in einer randomisierten und in einer nicht-randomisierten Studie berichtet; QoL, Safety: nur in 1 RCT berichtet, keine Berichte zu Grad 1 und 2 AEs, keine Analyse

### 11.3.2.3. GRADE-Bewertung Chemotherapie-Vergleiche

#### 11.3.2.3.1. GRADE-Bewertung: Bendamustine vs. CHOP/CVP

[84, 85, 102]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

OS: breite Konfidenzintervalle, Grigg 2016 berichtet kein OS, Flinn 2014 nicht spezifisch zu FL; QoL: nur von einer Studie berichtet, diese nicht spezifisch zu FL; Safety: keine Analyse

11.3.2.3.2. GRADE-Bewertung: CVP vs. CHOP

[81]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-1	+1	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

nur eine Studie vorhanden; PFS: langer Nachbeobachtungszeitraum und signifikanter Effekt

## 11.4. Kapitel 8 Systemische Postinduktions-Therapien in der Erstlinientherapie

### 11.4.1. Evidenztabellen

#### 11.4.1.1. Systematische Übersichtsarbeiten

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[108]	<ul style="list-style-type: none"> <li>Objectives : effects of IFN in maintenance therapy</li> <li>CENTRAL (Issue 4, 2008), CHMG trial register, MEDLINE (1966-2008), DARE (1990-2008), SCOPUS (December 2008), Current Contents : Clinical Medicine and Life Science (1975-2008)</li> <li>RCTs of FL (or at least &gt;70% FL)</li> <li>N=8</li> <li>N=1563 pts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interferon-alpha (IFN) vs no intervention or placebo (5RCTs)</li> <li>or</li> <li>IFN plus chemo vs chemo alone (3RCTs)</li> <li>IFN alfa-2b in six RCTs / IFN alfa-2a in 2 RCTs</li> <li>Heterogenous in terms of diagnosis of FL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS</li> <li>PFS</li> <li>AE/Toxicity</li> <li>Overall response</li> <li>Adherence and coping with therapy, expressed as number of pts lost to follow up</li> <li>QoL</li> <li>Cost-effectiveness and costs per</li> </ul>	<p><b>OS:</b> no difference in the risk for all-cause mortality between interferon and placebo or no intervention (HR 0.90; 95% CI 0.61 to 1.34) ; statistical evidence of heterogeneity (P = 0.03, I2 = 63%).</p> <p><b>OS:</b> IFN vs all comparators (fixed effects HR 0.79, 95% CI 0.67 to 0.94, I2 = 52%), but adjusted for heterogeneity: (random effects HR 0.82, 95% CI 0.63 to 1.08) with marginally significant statistical heterogeneity between the trials (P=0.04, I2 = 52%)</p> <p><b>OS :</b> IFN vs placebo/no intervention (HR 0.90, 95% CI 0.61 to 1.34)</p> <p><b>OS:</b> IFN plus chemo vs chemo alone (HR 0.68, 95% CI 0.52 to 0.90) no heterogeneity (P = 0.39, I2 = 0%)</p> <p><b>PFS:</b> IFN vs placebo/no intervention (HR 0.74;95% CI 0.61 to 0.91); no significant heterogeneity (P = 0.97, I2 = 0%)</p>	<p>SR&amp;MA</p> <p>1a</p> <p>randomization: ja</p> <p>ITT: in 4 of 8 RCTs</p> <p>Allocation Concealment: reported by one RCT</p> <p>Median follow up: not reported</p> <p>Financial Funding: no industrial funding</p> <p>Blinding: not reported</p> <p>All studies well balanced in terms of baseline characteristics</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aviles 1996 Leukemia and Lymphoma</li> <li>Aviles 2004 Leukemia and Lymphoma</li> <li>Fisher 2000 Journal of Clinical Oncology</li> <li>Heganebeek 1998 Journal of Clinical Oncology</li> <li>Neri 2001 Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research</li> <li>Rohantiner 2001 British Journal of Cancer</li> <li>Smalley 2001 Leukemia</li> <li>Solal-Celigny 1998 Journal of Clinical Oncology</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	RCTs with induction or upfront therapy with IFN excluded		quality adjusted life year	<p><b>PFS:</b> IFN plus chemo vs chemo alone (HR 0.56; 95%CI 0.45 to 0.71) moderate heterogeneity among studies (P = 0.13, I2 = 51%)</p> <p><b>PFS:</b> IFN vs all comparators: (HR 0.66, 95% CI 0.57 to 0.77) using the fixed-effects model; was no statistical heterogeneity between trials (P=0.20, I2 = 31%).</p> <p><b>Toxicity and loss to follow up:</b> sign. higher in IFN</p> <p><b>Overall response:</b> no significant difference in response to treatment for patients given interferon-alpha and patients not treated (RR = 1.12; 95% CI 0.95 to 1.33); evidence of heterogeneity (P = 0.02, I2=75%)</p> <p><b>Lost to follow-up:</b> (4RCTs) greater risk to drop out in patients treated with interferon (RR=5.63; 95% CI 1.06 to 29.94); significant heterogeneity between trials (P = CHVP chemotherapy plus interferon-alpha provided an average gain of 7.8 quality-adjusted months as compared with chemotherapy alone 0.06, I2 = 59%)</p> <p><b>QoL:</b> CHVP chemotherapy plus</p>		





Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[110] CME Information: Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management	First line and relapse	/	Maintenance R Maintenance Radioimmunthera py Maintenance HDT+ASCT	<b>Rituximab:</b>  <b>First line:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A prospective study compared observation to R alone or R followed by maintenance in previously untreated FL. No difference in OS or incidence of histologic transformation was seen (A)</li> <li>The important issues of time to second therapy, cost, toxicity, and future responses</li> </ul>	industrial companies such as Celegne, Janssen, Mundipharma, GileadPfizer, Roche; Authors in advisory boards for Bayer, Celegene, Gilead, Janssen, Pfizer, Roche, AstraZeneca; some received research support from Celegene, Janssen, Mundipharma, Pfizer, Roche  • No commercial support has been accepted related to the development or publication of this activity  • Authors claim no financial conflicts of interest  No clear recommendations given, only relevant studies and their results listed	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ardeschna 2014 Lancet Oncology</li> <li>Ardeschna 2010 Blood</li> <li>Kahl 2014 J Clin Oncol</li> <li>(D)SAKK trial Martinelli 2010 J Clin Oncol</li> <li>Salles 2011 Lancet</li> <li>Vitolo 2013 J Clin Oncol</li> <li>Morschhauser 2013 J Clin Oncol</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>to rituximab are not yet addressed (B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A trial in a similar patient population randomized patients following four doses of weekly R to either observation and retreatment at progression, or R maintenance for 2 years. No difference in time to treatment failure, histologic transformation, or OS was seen, but more R was administered to the maintenance arm. There was a difference in time to cytotoxic therapy, in favor of the maintenance R receiving patients (C)</li> <li>At a median follow-up of 36 months from randomization, pts assigned to R maintenance had a</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Press 2013 J Clin Oncol</li> <li>(I) Al Khabori 2012 J Natl Cancer Inst</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>higher rates of PFS (75 vs. 58%). A higher percentage of patients in CR/CRu at 24 months (72 vs. 52%) 2 years post randomization. There was a significantly higher percentage of patients with grade III/IV AEs and infections in the R maintenance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• group. At this time, OS is the same in both groups. (E)</li> <li>• abbreviated maintenance R: R maintenance did not have a statistically</li> <li>• significant PFS benefit. Therefore, the role for maintenance with regimens besides CHOP-R or CVP-R remains uncertain (F)</li> </ul> <p><b>First line &amp; relapsed:</b></p>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<ul style="list-style-type: none"> <li>At a median follow-up of 35 months, patients who received the prolonged R maintenance had a two fold increase in EFS (23 vs. 12 months). Now with longer follow-up 35% of responders remain in remission at eight years with 45% of newly diagnosed patients in this study in remission at eight years with the additional maintenance R (D)</li> </ul> <p><b>RIT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>As consolidaton: At 8 years, both the PR and CR patients who received Yi90-ibritumomab tiuxetan had significantly longer median PFS with improvement of about 36 months.(G)</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>In contrast to this study a randomized trial of CHOP plus rituximab to CHOP followed by 1311 tositumomab did not see any differences in PFS between the two arms (H)</p> <p><b>HDT+ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>majority of these studies have demonstrated a significant</li> <li>improvement in PFS, but no impact on OS. One reason for the lack of impact on OS has been the</li> </ul> <p>excess number of second malignancies (I)</p>		
[111] NICE reports results of PRIMA study	N=1 (N of pts. 1018) Multicenter-open-label, phase 3 RCT	Intervention : Rituximab Control : Observation only	Primary outcome: PFS Secondary outcomes: EFS	PFS (Median follow-up: 38 Months): Intervention: Median time-to-event not reached Control: Median PFS : 48.36 months	Evidence Review (based on single study and Cost-effectiveness analysis) RCT	PRIMA

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	Pts. with advanced follicular non Hodgkins lymphoma		Time-to-next antilymphoma treatment ORR	(HR 0.55, 95% CI 0.44-0.68 ; p<0.0001) Median follow-up for secondary outcomes : 36 months EFS Intervention: Median not reached Control: Median 45.4 (HR 0.59 (0.48-0.72) OS : Insufficient events Time-to-next antilymphoma treatment : Intervention : Median not reached Control : Median not reached (HR : 0.60, 95% CI 0.47-0.76, p<0.0001)	Blinding and ITT not reported  Judgement by « Evidence Review Group » (ERG) : « Longer follow-up with more events would be required before informed decisions could be made regarding the clinical effectiveness of RTX as a first-line maintenance therapy compared with observation. »  « The ERG considered it impossible to draw firm conclusions regarding the clinical or cost effectiveness of the intervention as the dataset was as yet too immature »	
[112]  Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma	<b>First line</b>	Systematic literature search and giving recommendations on this basis	Relevant here: Question 4: In which patients should additional treatment be considered after first-line induction?	“ <i>Recommendation (Level of Evidence: Category 1)</i> . Given the improved response with R-maintenance versus observation in 2 randomized trials, <b>maintenance R is recommended after first-line treatment of FL</b> . Note: There is currently insufficient evidence to determine the optimal frequency and duration of	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giving recommendations based on profound methodology</li> <li>• The authors have stated that they have</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintenance R:</li> <li>• Vitolo 2013 J Clin Oncol</li> <li>• Salles 2011 Lancet</li> <li>• Van Oers 2010 J Clin Oncol</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>maintenance rituximab after first-line treatment of FL.”</p> <p>“<i>Recommendation (Level of Evidence: Category 1)</i>. We do not recommend HDT followed by ASCT as part of front-line treatment of FL given the lack of a survival benefit and the potential toxicity of this approach. Note: There is no evidence to support the use of RIT after first-line treatment of FL.”</p>	<p>no conflicts of interest</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>financial support of Lymphoma Canada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hochster 2009 J Clin Oncol</li> <li>Forstpointer 2006 Blood</li> <li></li> <li>Consolidation HDT+ASCT:</li> <li>Morschhauser 2013 J Clin Oncol</li> <li>Morschhauser 2008 J Clin Oncol</li> <li>Ladetto 2008 Blood</li> <li>Tarella 2013 Blood</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
-------------------------	------------------------	--	--------------------------	------------	--	--

Consolidation  
HDT+ASCT

[113] British Society for Hematology	MEDLINE EMBASE 1980-2010 First line and relapsed	R IFN HDT+ASCT		<p><i>Recommendation first line R:</i> "R maintenance after successful induction therapy prolongs PFS and is recommended in patients responding to first-line R-based chemotherapy (Strong, Moderate)."</p> <p>IFN: Ten trials examined the role of IFN either as an adjunct to induction therapy or as maintenance. In a MA (Rohatiner et al, 2005) a modest improvement in OS and remission duration were seen</p> <p>HDT+ASCT: "has no role in first line therapy for FL (which has no evidence of histological transformation) outside the setting of a clinical trial (Strong, Moderate)"</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GRADE for assessing LoE</li> <li>• Financial support of authors: Travel support and honoraria from Roche; advisory board work Roche, research support Genentech; but non declared a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ardeshta 2010 ASH-Abstract</li> <li>• Salles 2008 Blood</li> <li>• Ghielmini 2004 Blood</li> <li>• Hochster 2005 Blood</li> <li>• Salles 2011 Lancet</li> <li>• Lenz 2004</li> <li>• Deconinck 2005</li> <li>• Sebban 2006</li> </ul>
---	--	----------------------	--	--	---	--



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
					conflict of interest	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenz 2004</li> </ul>
[114]	<ul style="list-style-type: none"> <li>prospective trials enrolling patients with FL and MCL (5% of those were CLL/SLL pts treated in FL studies)</li> <li>n=1009 pts receiving MR</li> <li>only full texts (RCTs and Non-RCTs)</li> <li>FL or mantle cell lymphoma</li> <li>Only studies reporting 3/4 AEs</li> <li>Only studies using R alone or R with Chemo as induction</li> <li>Only if MR was delivered up to 24 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>comparative schedule-related toxicities with maintenance rituximab in FL and MCL</li> <li>trying to find the least toxic schedule</li> <li>R maintenance</li> <li>R in induction</li> </ul>	Grade 3/4 AEs	<ul style="list-style-type: none"> <li>10 trials met inclusion criteria with 9 reporting Aes</li> <li>4 front-lin</li> <li>4 relapse</li> <li>1 study enrolled boths lines</li> <li>Induction regimens and MR schedules varied amongst studies</li> <li><b>Only front line (&gt;80 % FL pts (and MCL) : 151 AEs of 625 pts I2=93,4%</b></li> <li>Overall results :</li> <li>Total of 24% of pts receiving MR developed grade 3/4 Aes (85% CI : 14-36) ; high degree of heterogeneity among studies (<math>\chi^2 = 99.6</math>, <math>p = 0.0001</math>, <math>I^2 = 92.0\%</math>)</li> <li>Grade 3/4 AEs summarized by schedule: pts receiving MR every 6 months as 4 weekly infusions for 2 y had fewer grade 3/4 AEs compared with those receiving MR as single infusions every 2 months (10% vs. 28%; <math>p = 0.035</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR &amp; MA 2a</li> <li>For potential conflict of interests a link is given, which does not work, so no declaration if potential COIs given</li> </ul> <p>Random effects models</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hainsworth 2005 Journal of Clinical Oncology (<b>Minnie Pearl Cancer Research Network</b>)</li> <li>Hainsworth 2002 Journal of Clinical Oncology</li> <li>Ghielmini 2005 Journal of Clinical Oncology + Ghielmini 2005 Annals of Oncology (<b>SAKK</b> swiss group for Clinical Cancer Research)</li> <li>Martinelli 2010 Journal of Clinical Oncology (<b>SAKK</b>)</li> <li>Forstpointner 2006 Blood (<b>GLSG</b> German Low Grade Lymphoma Study Group)</li> <li>Van Oers 2010 Journal of Clinical Oncology + van Oers 2006 Blood (<b>EORTC 20981</b>)</li> <li>Kenkre 2011 Leukemia and Lymphoma (<b>Wisconsin Oncology Network</b>)</li> <li>Salles 2011 The Lancet (<b>PRIMA</b>)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	Search: MEDLINE, CENTRAL, Google Scholar for articles published between 1997- 2012			<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxicities were lower for pts R alone vs R+chemo in induction (12% vs 35% ; p= 0.031)</li> </ul> <p>No sign. differneces in toxicities between pts in front line vs. Relapsed setting (24% vs 30%, p=0.1)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Raty 2012 Leukemia and Lymphoma (<b>Finnish Lymphoma Group</b>)</li> <li>Tomas 2011 Leukemia and Lymphoma (<b>LNHF-03</b> - Spanish Cooperative Trial)</li> </ul>
[115] Madrid	Search in: PubMed Is knowledge  ESMO, NCCN, Annual Clinical Updates in Hematology Malignancies of the AJH consulted	R IFN RIT HIT+ASCT		<ul style="list-style-type: none"> <li>Only first line recommendations:</li> <li>Regarding maintenance therapy, the results from the Primary Rituximab and Maintenance (PRIMA) phase III trial have demonstrated that maintenance therapy results in longer PFS, although there is no impact in OS</li> <li>as first line in patients that need treatment, a combination of chemotherapy with R induction followed by 2 years of R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The authors declare that they have no conflict of interest</li> <li>Not systematic</li> <li>LoE not explained</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vidal 2009 J Natl Cancer Inst</li> <li>Provencio 2014 Leu Lymphoma</li> <li>Montoto 2013 Haematologica</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>maintenance is the best option [I, B]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A meta-analysis suggested the use of IFN maintenance therapy as part of first-line treatment [II, B]; however, due to poor toxicity profile front of R has made the latter preferred in this setting</li> <li>• RIT consolidation prolongs PFS after chemotherapy, although its benefit following R combinations has not been established as a first-line treatment. It can be an option for patients who are unable to tolerate standard chemotherapy (elderly or unfit patients) or in high-risk patients achieving a PR or CR</li> </ul>		

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				after induction therapy <ul style="list-style-type: none"> <li>HIT+ASCT in first line has not shown improvement and is not recommended as first-line therapy, this strategy should be used only in clinical trials</li> </ul>		
[116]	8 phase III trials with « low-grade » or specifically FL pts for IPD analysis  N=1922 (majority stage IV)  Median age : 52 (17-91)	In 6 RCTs IFN was part of initial therapy, in 4 RCTs IFN only as maintenance therapy  Chemotherapy : less intensive (CVP) – more intensive (anthracycline or mitoxantrone-based)  Interferon : individual dose equal to or less than 5x 10 <sup>6</sup> (ie, 2x10 <sup>6</sup> units/m <sup>2</sup> or 3x10 <sup>6</sup> units per dose). vs cumulative doses doses, given 3x weekly, translate	CR/partial response  Survival times  Duration of remission	<b>Results specific to maintenance:</b>  no sign. improvement in survival in studies in which IFN was given only as maintenance (2P = 0.20; data not shown)  “a survival benefit was seen when IFN was given with chemotherapy rather than as maintenance therapy (P=0.004)”  <b>Overall (not maintenance specific) results:</b>  Response: addition of IFN to initial chemotherapy did not significantly influence response rate overall (2P = .41); estimated difference in percentage response rate was -2%(ie, in favor of the no IFN group; 95% CI, -6%to 3%); though there was considerable heterogeneity between studies (2P = .005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SR&amp;MA</li> <li>1a</li> <li>Blinding : not reported</li> <li>ITT : not reported</li> <li>Median follow up : not reported</li> <li>Research funding: A.Z.S.</li> <li>Rohatiner, Schering-Plough; P. Solal-Celigny, Schering- Plough</li> </ul> Some of included trials are very old	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chisesi 1987 J Investing New Drugs</li> <li>Peterson 1997 Proc Am Soc Clin Oncol</li> <li>Solal-Celigny 1993 N Engl J Med</li> <li>Solal-Celigny 1998 J Clin Oncol</li> <li>Smalley 1992 N Engl J Med</li> <li>Andersen 1993 N Engl J Med</li> <li>Smalley 2001 Leukemia</li> <li>Arranz 1998 J Clin Oncol</li> <li>Hagenbeek 1998 J Clin Oncol</li> <li>Unterhalt 1996 Blood</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
		into a monthly dose of 36x10 <sup>6</sup> units		<p><b>Survival:</b> use of IFN-<sub>2</sub> at any point in treatment appeared to prolong survival (2P = .004) ; significant heterogeneity between studies (2P = .003)</p> <p>Considering the individual dose of IFN for patients receiving 5x10<sup>6</sup> units or more per dose, there was a highly significant increase in survival (2P = .000002; 5- and 10-year survival differences being 15% [95% CI, 9% to 21%] and 20% [95% CI, 12% to 28%], respectively)</p> <p>Conversely, for patients receiving less than 5 x 10<sup>6</sup> units per dose, there was no effect on survival (2P=.75)</p> <p><b>Remission:</b> prolonged remission duration when all ten studies were considered (2P = .000001; 5- and 10-year remission duration differences being 11% [95% CI, 7% to 15%] and 10% [95% CI, 6% to 13%], respectively)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aviles 1996 Leuk Lymphoma</li> <li>• Fisher 2000 J Clin Oncol</li> <li>• Rohatiner 2001 Br J Cancer</li> </ul>
[63]	Included studies: N= 8 Included pts:	RIT with either 90Y-ibritumomab tiuxetan or 131I-tositumomab as a possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Response rates (OR, CR)</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> </ul>	<p>pts in studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age ranged from 49 to 57 years</li> <li>• 41% to 61% male subjects</li> </ul>	SR+MA 1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hainsworth (2009) Clin Lymphoma Myeloma</li> <li>• Jacobs (2008) Clin Cancer Res</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>N=783</p> <p>Eligible studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• phase II/III clinical trials</li> <li>• assessed RIT consolidation</li> <li>• at least 30 pts <b>untreated FL</b></li> <li>• induction chemotherapy, with or without immunotherapy, <b>followed by any RIT consolidation</b></li> <li>• CENTRAL and MEDLINE libraries, and conference abstracts</li> </ul>	<p>consolidation therapy for patients with previously untreated FL</p> <p>(induction chemotherapy regimens, dosing, and number of cycles varied across studies)</p>	<p>MA: pooled estimates of CR, OR, 2-year OS, 5-year OS, 2-year PFS, and 5-year OS were computed when there was sufficient reporting of these measures 5-year OS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 97.2% of patients had <b>stage III/IV disease</b></li> <li>• 19% to 44% of patients had abnormal LDH values</li> <li>• 25% to 50% had bulky lymph nodes</li> <li>• 73% to 100% patients having grade 1/2 disease among those studies reporting histology</li> </ul> <p>Results:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pooled estimate for <b>CR</b> was 82.7% with I2 =94.2 and the Cochran Q test P value of &lt;.0001 (high degree of heterogeneity)</li> <li>• pooled estimate for <b>OR</b> was 96.2% with I2= 71.2 and the Cochran Q test P &lt; .002 (moderate heterogeneity)</li> <li>• pooled estimate for <b>2-year PFS</b> was 76.8% with I2=65.4 and the Cochran Q test P&lt; .005 (moderate heterogeneity)</li> <li>• pooled estimate for <b>2-year OS</b> was 94.2% with I2 = 0 (low heterogeneity)</li> <li>• pooled estimate <b>for 5-year PFS</b> was 57.6% with I2 = 66.5 and the</li> </ul>	<p>8 studies (n 783) were included in the metaanalyses.</p> <p>Follow-up: 5-8y</p> <p><b>Randomization: not all</b></p> <p>Blinding: not all</p> <p>ITT: N/A</p> <p>Financial support: N/A</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leonard (2005) J Clin Oncol</li> <li>• Link (2010) J Clin Oncol</li> <li>• Morschhauser (2008) J Clin Oncol</li> <li>• Press (2006) J Clin Oncol</li> <li>• Press (2011) ASH Annual Meeting Abstracts</li> <li>• Zinzani (2008) Lancet Oncol</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
				<p>Cochran Q test P = .018 (moderate heterogeneity)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pooled estimate of 5-year OS was 90.1% with I2 = 49.32 and a P value of .116 (low heterogeneity)</li> </ul> <p>CR rate improved after RIT compared with the CR rate before RIT in every study different test found different results on publication bias</p> <p>CR rates after RIT ranged from 69.0% to 96.5%, 2-year PFS ranged from 64.8% to 86.1%, and 5-year PFS ranged from 47.0% to 67.3%. The pooled estimates of the CR rate and OR rate were 82.7% (95% CI, 67.4%-91.7%) and 96.2% (95% CI, 90.4%-98.6%), respectively. The pooled estimates for 5-year PFS and OS were 57.6% (95% CI, 47.8%-66.9%) and 90.1% (95% CI, 83.9%-94.1%), respectively.</p>		
[117]	<p>studies: N= 5</p> <p>pts: N=1093</p>	<p>Arm A: HDT with ASCT</p> <p>Arm B: chemotherapy</p>	<p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival (OS) was evaluated as the</li> </ul>	<p>Overall quality of included RCTs: moderate</p> <p><b>PFS:</b> in previously untreated FL patients in the HDT + ASCT arm sign.</p>	<p>SR+MA</p> <p>1a</p> <p>All trials were open-label, unmasked trials (risk for</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schouten 2000 Annals of Oncology + *Schouten 2003 Journal of Clinical Oncology + Stade</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Randomised controlled trials comparing chemotherapy or immuno-chemotherapy with HDT followed by ASCT in adults with previously <b>untreated or relapsed FL</b>. (Adult male and female patients (≥ 18 years of age) with a confirmed diagnosis of FL).</p> <p>Searched CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE January 1985-September 2011 for RCTs.</p>	and immuno-chemotherapy.	<p>primary efficacy Endpoint</p> <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress-ion-free survival (PFS)</li> <li>• Response rate (RR)</li> <li>• Quality of life (QoI)</li> <li>• Treatment-related mortality (TRM)</li> <li>• Adverse events</li> <li>• Secondary malignancies</li> </ul>	<p>increased (HR = 0.42 (95% CI 0.33 to 0.54; P &lt; 0.00001).</p> <p><b>OS:</b> in previously untreated FL pts: no sign advantage (HR = 0.97; 95% 0.76 to 1.24; P = 0.81)</p> <p><b>ORR:</b> previously untreated: no sign difference; Risk Ratio: Risk Ratio = 1.13 [ 0.96, 1.34 ]</p> <p><b>CRR:</b> (prev. untreated) Risk Ratio: 1.11 [ 0.64, 1.92 ]</p> <p><b>TRM:</b> (prev. untreated) no sign difference (RR = 1.28; 95% CI 0.25 to 6.61; P = 0.77)</p> <p><b>QoL:</b> no RCTs assessed this</p> <p><b>secondary malignancies:</b> (prev. untreated) acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes: no sign. difference (RR = 2.87; 95% CI 0.7 to 11.75; P = 0.14)</p> <p><b>solid cancer:</b> no sign difference (RR = 1.20; 95% CI 0.25 to 5.77; P = 0.82)</p>	<p>detection and performance bias).</p> <p>The risk of selection bias and attrition bias was low in the single trial reporting on relapsed patients.</p> <p>The study was supported by internal sources from the University hospital of Cologne, Germany.</p>	<p>1994 Onkologie <b>(CUP trial)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sebban 2003 Blood Journal + Sebban 2003 + Sebban 2003 Blood Journal + *Sebban 2006 Blood Journal <b>(GELA/GELF-94)</b></li> <li>• Ladetto 2002 Blood Journal+ *Ladetto 2008 Blood Journal + Ladetto 2003 Bone Marrow Transplantation+ Ladetto 2006 Leukemia <b>(GIT MO/IIL)</b></li> <li>• Lenz 2004 Blood Journal + Lenz 2004 Journal of Clinical Oncology + *Nickening 2007 Annals of Oncology Nickening 2006 Cancer <b>(GLGS)</b></li> <li>• Deconinck 2005 Annals of Oncology + Deconinck 2003 Blood Journal +</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
						Deconinck 2005 Blood Journal + *Gyan 2009 Blood Journal ( <b>GOELAMS 064</b> )
[118, 119]	N= 5 (N of pts. : 1056)  RCTs  Patients with histologically confirmed <b>B-cell follicular lymphoma</b>  CENTRAL MEDLINE EMBASE LILACS  Clinical trials in haematological malignancies	Intervention : Rituximab maintenance therapy  Control : Observation, treatment at relapse, or other maintenance treatment	Primary outcome : <ul style="list-style-type: none"><li>• OS</li></ul> Secondary outcome: <ul style="list-style-type: none"><li>• EFS</li><li>• PFS</li><li>• Response duration</li><li>• QoL</li><li>• Bcl-2 conversion rate</li></ul> AEs	OS : I vs. C : HR 0.60, 95% CI 0.45-0.79 (p=0.0003) (5 trials; 985 pts.)  EFS : I vs. C : HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57 (p<0.00001) (3 trials; 589 pts.)  PFS : I vs. C : HR 0.53, 95% CI 0.42-0.66 (p<0.00001) (3 trials; 454 pts.)  Higher rate of grade 3 or 4 AEs in Intervention group (RR 1.52 , 95% CI 1.00-2.30)	SR+MA  1a  Only RCTs included  None of the trials were blinded  ITT in 2 of the included trials	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>10 SR / 9 MA</u> Ardeschna 2010 Blood Journal - ASH Abstract)</li><li>• Forstpointner 2006 Blood Journal (<b>GLSG</b>)</li><li>• Hainsworth 2007 Journal of Clinical Oncology (<b>Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network</b>)</li><li>• Hochster 2007 + 2009 Journal of Clinical Oncology (<b>ECOG 1496/ECOG/CALGB</b>)</li><li>• Ghilmini 2004 Blood Journal + Martinelli</li><li>• 2010 Journal of Clinical Oncology (<b>SAKK 35/98</b>)</li><li>• Pettengell 2010 Journal of Clinical Oncology</li><li>• Salles 2010 Blood Journal (<b>GELA-GOELAMS FL2000</b>)</li></ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<b>Not specific to first or second line</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Van Oers 2010 Journal of Clinical Oncology + van Oers 2006 Blood (EORTC 20981)</li> <li>• Witzens-Harig 2009 Annals of Hematology + Witzens-Harig 2006 Blood Journal</li> </ul>
[120]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N=2315 ; <b>treatment naive and relapsed FL pts</b> ; media nage 57 years ; majority advanced stages</li> <li>• Only RCT</li> <li>• Search up to 2014</li> <li>• 11 eligible trials performed between 1998 and 2009</li> <li>• 7 of 11 eligible trials (those 7 were willing to work together on individual patient data anlysis - the results of the</li> </ul>	<p>MR vs. No MR (control group was observed without R-treatment and did not receive R at progression while on study, but R was allowed when treatment was indicated)</p> <p>MR : 4 weekly infusions every 6 months ; single infusion every 2-3months</p> <p>Duration : 4 months to 2 years</p> <p>Induction regimen before MR : with (74%) or without R</p>	<p>Primary :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> <p>Secondary :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• Toxicity</li> </ul> <p>Subgroup analysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS first line only : Pts N=1561 HR of MR vs no MR = 0.92 ; 95% CI of MR vs no MR : 0.70-1.20</b></li> <li>• No patient or disease characteristics associated with survival benefit with MR</li> <li>• MR benefical effect on OS compared with observation for all types of patients - not shown in one particular subgroup in which the patient had already received R in induction and received first line therapy</li> <li>• effect of MR was not statistically significantly different with R-CVP/CVP or R-CHOP/CHOP</li> <li>• HR of MR effect for the 233 patients who received fludarabine-based induction was 1.97 with a wide CI</li> <li>• OS 10 eligible trials (not only IPD): 0.79, 95% CI 0.66-0.94, 2786 patients (1 trial didn't report OS)</li> </ul>	<p>1a</p> <p>Individual patient data (IPD) meta-analysis</p> <p>ITT ✓</p> <p>Allocation concealment ✓</p> <p>Random allocation ✓</p> <p>Baseline balanced ✓</p> <p>Blinding X</p> <p>Heterogeneity I2 test :19% for IPD, 0% fpr summary data, total 0%</p> <p>We analysed data in two ways: (a) using a two-stage analysis and (b) using a multivariate model</p> <p>Publication bias :</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ghilmini 2004 Blood Journal (SAKK) ; n=151</li> <li>• Pettengell 2013 Journal of Clinical Oncology (lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation) ; n=280</li> <li>• Salles 2011 The Lancet (PRIMA) ; n=1030</li> <li>• Vitolo 2013 Journal of Clinical Oncology (FIL); n=202</li> <li>• Witzens-Harig 2015 British Journal of Haematology (HD2002); n=41</li> <li>• Hochster 2009 Journal of Clinical Oncology (ECOG1496); n= 279</li> <li>• Van Oers 2010 Journal of Clinical Oncology (EORTC); n=334</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	other 4 were also used for sensitivity analysis)	(62% CHOP ; 23% CVP, 15% Fluradabin-based)		median OS time : 12years in MR vs. 11.5 years in observation group  • PFS : improved with MR compared to observation (HR 0.57, 95% CI 0.51-0.64, p < 0.0001, 2305 patients)  • AE : higher with MR, specially grade ¾ infections(HR 1.27, 95% CI 1.12-1.45) ; rate of any AE grade 1-4 in MR group was 52% and in the no MR group 40%,  Median follow-up : 6years		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ardeschna 2014 (no IPD)</li> <li>• Forstpointer 2016 (no IPD)</li> <li>• Hainsworth 2005 (no IPD)</li> </ul> Ardeschna (no IPD, no OS data, not in analysis)
[121]	N=4 (N of included pts.: 941)  Included studies : <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTS reporting on OS, EFS and/or secondary tumor rate</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. with FL in first-line setting</li> </ul>	Intensified therapy (IT) + ASCT Vs. Conventional therapy	Primary Outcome:  Secondary outcomes:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondary tumor rate</li> </ul>	<b>Follow-up: 51 months-9 years</b>  <b>OS:</b> no sign benefit from IT+ASCT (random-effects summary HR=0.95 [0.70, 1.30] (p = 0.75))  <b>EFS:</b> sign advantage of IT+ASCT as first-line treatment (random-effects summary HR=0.59 [0.44, 0.79] (p<0.001))  <b>Secondary tumor rate:</b> no difference (random-effects summary relative risk ratio=0.95 [0.70, 1.30] (p = 0.75))	SR+MA 1a Included RCTs only None of the included trials was (double) blinded  ITT : 3 of the 4 included trials	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenz 2004 Blood</li> <li>• Sebban 2006 Blood</li> <li>• Ladetto 2008 Blood</li> <li>• Gyan 2009 Blood</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[122] Italien	Search In 2011 limited to English language edited after 2005	<p>1. In patients with at least partial response after firstline chemoimmunotherapy, is maintenance with R better than watchful waiting?</p> <p>2. In patients candidates to frontline chemoimmunotherapy, high-dose chemoimmunotherapy with ASC support is better than standard chemoimmunotherapy?</p> <p>3. In patients who achieved partial response after first-line chemoimmunotherapy, is consolidation with RI-conjugates an option?</p>		<p><i>Only first line recommendations:</i></p> <p>1. Maintenance therapy with R is recommended in patients who reach at least a partial response at the end of first-line therapy (quality of evidence, high; strength of recommendation, strong).</p> <p>2. Upfront high-dose chemoimmunotherapy with ASC support cannot be recommended (quality of evidence, low; strength of recommendation, strong)</p> <p>3. Ibritumomab tiuxetan proved to prolong PFS in pts achieving PR after first-line chemoimmunotherapy. However, the lack of comparison between ibritumomab tiuxetan and R maintenance does not allow to produce recommendations on RIT in this setting (quality of evidence, low; strength of recommendation, weak). The panel claimed to be important to have a randomized study evaluating the role of RIT versus R maintenance in pts who achieved a response after first-line chemoimmunotherapy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GRADE for LoE (evidence tables and quality of evidence tables prepared) =evidence-based-recommendations</li> <li>• Consensus-based recommendations</li> <li>• Update of revised guideline for management of FL from SIE, SIES and GITMO group</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ladetto 2008 Blood</li> <li>• Salles 2011 Lancet</li> <li>• Morschhauser 2008 J Clin Oncol</li> </ul>

## 11.4.1.2. Einzelstudien

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[123] E1496	Phase III	311	Observational strategy: N=155  Rituximab: N=158	<p>Patients with stage III or IV small lymphocytic, follicular small cleaved, follicular mixed small cleaved and large cell lymphoma had been included.</p> <p>73% of patients had follicular lymphoma.</p> <p>Patients received either CVP (cyclophosphamide, prednisone, vincristine) or CF (cyclophosphamide, fludarabine) as induction therapy.</p> <p>Patients on CVP with other than progressive disease were randomized to either maintenance therapy with rituximab or observational strategy.</p>	The median follow-up was 11.5 years.	<p>PFS</p> <p>OS</p> <p>Treatment response</p> <p>Prognostic factors for OS and PFS</p>	<p><b>Subgroup results for FL-pts:</b></p> <p>Median <b>PFS</b> for follicular lymphoma patients: Arm 1: 1.3 years Arm 2: 4.6 years → HR: 0.46, 95% CI: 0.34 to 0.63, p&lt;0.0001</p> <p>Median <b>OS</b> for follicular lymphoma patients: Arm 1: not reached Arm 2: 13.5 years HR: 0.91, 95% CI: 0.59 to 1.42, p&lt;0.69</p>	<p>R: Yes, patients were randomized for either induction and maintenance therapy.</p> <p>B: Not reported</p> <p>I: Comparisons based on the ITT principles.</p> <p>F: The study was supported in part by the Public Health Service (grants CA180794, CA180820, CA180826, CA180790, CA180816, CA180799, and CA180821) and the National Cancer Institute (National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services).</p> <p>Methodological issues: Only 73% of</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[124]	RCT	N=349	<p>Arm A: Mitumprotimut-T/ GM-CSF (n=174)</p> <p>Arm B: Placebo / GM-CSF (n=175)</p> <p>(after Rituximab)</p>	<p>Eligibility criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically confirmed CD20+ follicular lymphoma (<b>treatment naïve or relapsed/refractory</b>), WHO grade 1 to 3</li> <li>• Pts. Aged <math>\geq 18</math></li> <li>• ECOG performance status of 0 to 1</li> </ul> <p>Characteristics of included pts.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Median age: 54 years; A: 55.8 years (range 22-86); B: 53.0 years (range 21-81)</li> <li>• Treatment naïve: 79%; A: 79%; B: 79%</li> <li>• Stage III/IV disease: 86%</li> </ul>	Not reported (Pts. assessment and enrollment between July 2004 and January 2006 – Assessment of PD/ efficacy analysis in March 2008)	<p>Primary (efficacy) endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP (measured from date from date of assignment to the date of first documentation of PD)</li> </ul> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• RRI (pts. with SD or a PR after rituximab whose response subsequently improved to a PR or CR)</li> <li>• Duration of response</li> <li>• Safety</li> </ul>	<p>PD (as of March 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 215 assigned pts. (62%)</li> <li>• A: 113 pts.</li> <li>• B: 102 pts.</li> </ul> <p>Median TTP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 9.0 months (95% CI 6.2 to 12.5)</li> <li>• B: 12.6 months (95% CI 10.7 to 20.8)</li> </ul> <p>• A:B HR: 1.384 (95% CI 1.053 to 1.819, p= 0.19)</p> <p><b>Median TTP in treatment naïve pts.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 11.9 months (95% CI 8.4 to 17.1)</li> <li>• B: 17.2 months (95% CI 11.0 to 25.0)</li> <li>• A:B HR: 1.196 (95% CI 1.053 to 1.819, p=0.258)</li> </ul>	<p>patients had follicular lymphoma</p> <p>R: "Random assignment occurred regardless of successful production of mitumprotimut-T and was performed centrally on a 1:1 schedule using balanced blocks of four, with stratification by prior treatment (treatment-naïve v relapsed/refractory disease) and response to rituximab therapy (CR/PR v SD)."</p> <p>B: "To ensure the integrity of treatment blinding, study drug and placebo prepared at Favrilles were sent to an independent distributor that shipped the</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[125-134] FIT *Morschha user 2013	RCT	N=409  (consolidation, n = 207;	Arm A: Consolidation with RIT: 90Y-ibritumomab tiuxetan	• Pts in remission after first line treatment	Median of 7.3 yrs	Primary:  • PFS • PFS stratified	Median TTP of pts. achieving CR or PR (n=205):  • A: 18.8 months (95% CI 12.5 to 27.2)  • B: 25.4 months (95% CI 21.0 to undetermined)  • A:B HR: 1.352 (p=0.142)  Median TTP of pts. achieving SD after rituximab (n=144):  • A: 6.4 months (95% CI 4.5 to 73)  • B: 6.3 months (95% CI 5.8 to 8.8)  • A:B HR: 1.412 (p=0.68)  "Toxicity was similar in the two arms; 76% of adverse events were mild or moderate, and 94% of patients had injection site reactions."	appropriate vials to clinical sites."  I: "The intent-to-treat population consisted of all randomly assigned patients."  Supported and sponsored by Favrilite, Inc.
							<b>median PFS: 4.1yrs Arm A vs. 1.1yrs Arm B;</b> HR, 0.47; 95% CI, 0.37 to 0.60;	randomized  I: Yes  B: NR

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		control, n = 202)	Arm B: No further treatment (control)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD20+histologically confirmed grade 1 or 2 FL</li> <li>• <b>Stage III or IV FL</b></li> <li>• Achieved CR, CRu or PR after first-line induction treatment</li> <li>• ≥18 y old</li> </ul> WHO performance status 0-2		by response (PR or CR/CRu)  Secondary: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS based on type of first-line induction regimen</li> <li>• Improvement in CR, conversion rate</li> <li>• OS</li> </ul> Safety	for CR: 48% vs 32% for control (HR, 0.61; P= 0.008) for PR: 33% vs 10% (HR, 0.38; P =0.001)  There was no significant difference in OS between treatment groups (HR, 0.82; 95% CI, 0.50 to 1.37; P .45)  Consolidation with RIT sign. prolongs PFS after 3.5yrs: 36.5 v 13.3 months in control arm; [HR] = 0.465, P < .0001) (regardless of PR or CR/CRu status after induction)  Safety: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Most common toxicity with RIT: hematologic toxicities and grade 3 or 4 infections in 8% of pts</li> <li>• number of second malignancies that occurred after treatment in the 90Y-ibritumomab and control groups was not statistically different</li> <li>• median time from registration/random</li> </ul>	Some authors are employees in pharmaceutical companies and receive honoraria and/or research funding from those  (Bayer Schering Pharma )



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							assignment to second malignancy was 58 months (range, 4 to 92 months)	
[135] RESORT E4402	RCT	N= 289	Maintenance rituximab (MR) – R every 3 months until treatment failure  Vs  Re-treatment rituximab (RR) (pts eligible for re-treatment at each disease progression until treatment failure)	All patients (previously untreated) with biopsy-proven grade 1 or 2 FL  <b>MR arm</b> N = 146 Age: 59 (25.2-86.1)  FL histology: Grade 1(97), Grade 2 (42), Grade 3a (2), Non classifiable (5)  <b>RR arm</b> N = 143 Age: 59.7 (26-86.2)  FL histology: Grade 1(101), Grade 2 (33), Grade 3a (3), Non classifiable (6)	4.5 yrs	<b>Primary:</b> Time to treatment failure  <b>Secondary:</b> OS Toxicity Health related QoL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS No difference between arms</li> <li>• Health related QOL No detectable difference between arms</li> <li>• Toxicity (Grade 3-5) RR: n = 12 MR: n = 22</li> </ul>	R: YES, for randomization if responding to Rituximab  B: N/A  I: No  F: Genentech, Roche
[136]	RCT	N=287	(All pts. received chemotherapy with CVP every 21 days for 8 cycles; pts.	Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pts. Aged &gt;=18</li> <li>• Untreated FL requiring therapy</li> </ul>	Median follow-up: 58 months	Primary endpoint:  • PFS  Secondary endpoints:	“There was no difference in PFS between pts. receiving A versus B”  • A:B HR: 0.98 (95% CI 0.72 to 1.33, p= 0.89)	R: “Those achieving sustained partial or complete remission (n = 287 [44%]) were randomly assigned at a ratio of 2:1 to

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>were restaged 4 to 8 weeks after the end of chemotherapy (n=513); Pts. achieving PR of CR where assigned at a ratio of 2:1 to:)</p> <p>Arm A: MyVax (pts. specific recombinant Id coupled to KLH + GM-CSF) (n=192; n=9 did not receive intended therapy)</p> <p>Arm B: Control immunotherapy (KLH + GM-CSF) (n=95; n=1 did not receive intended therapy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ann Arbor Stage III or IV disease</li> <li>WHO histologic grade 1, 2, 3</li> <li>ECOG performance status &lt;3</li> <li>FL confirmed by central pathologic review</li> <li>Characteristics of included pts.:</li> <li>Median age: A: 50 years (range 22-80); B: 50 years (range 25-80)</li> <li>Male sex: A: 44.8%; B: 46.3%</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>SALT (sub-sequent anti-lymphoma therapy)-free survival</li> <li>IRs</li> </ul>	<p>“There was no significant difference in the time to SALT between the two trial arms”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A:B HR: 0.85 (95% CI 0.6 to 1.19, p=0.36)</li> </ul> <p>“In the A , anti-Id IRs were observed in 41% of patients, with a median PFS of 40 months, significantly exceeding the median PFS observed in patients without such Id-induced IRs and in those receiving control immunotherapy”</p>	<p>receive one injection per month for 7 months of MyVax or control immunotherapy”</p> <p>B: “To maintain blinding, a specific vaccine was manufactured for all randomly assigned patients, including those assigned to control immunotherapy”</p> <p>I: “(the randomized population) was evaluable for clinical outcome on an intent-to-treat (ITT) basis.”</p> <p>Study sponsor not reported, funding not reported, financial support by one of the (financially conflicted) authors</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[137]	RCT Protocol/ Interim Report	N=167	(Pts. are initially treated with combination chemotherapy (PACE) regimen until they experience their best response (n=148); pts. who exhibit a CR or unconfirmed CR (n= 126) are randomized to:)  Arm A: Tumor specific vaccination (Id-KLH vaccine plus GM-CSF)  Arm B: nonspecific vaccination arm (KLH plus GM-CSF)	Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previously untreated</li> <li>• Tissue diagnosis of FCC lymphoma (grade 1, 2, 3a with surface IgM or IgG)</li> <li>• Monoclonal heavy and light chain as determined by flow cytometry</li> <li>• Karnovsky status <math>\geq 70\%</math></li> <li>• Life expectancy <math>&gt; 1</math> year</li> </ul> Characteristics of included pts	Not applicable	Primary objective <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impact of Id vaccine on DFS in pts. who have exhibited a CRR</li> </ul>	Current CRR: 85%	R & B: "The double-blinded randomization is performed in a 2:1 ratio in favor of the specific vaccination arm."  I: "This calculation is based on an assumption of intent-to-treat analysis [...]."
[138]	RCT, multicentre, open-label,	N=154 aged $\geq 18$ y; histologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subcutaneous (sc) vs intravenous (iv)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• baseline demographics and disease characteristics were similar</li> </ul>	total of 38 pts in the sc arm and	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demonstrate noninferior R sc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ctrough, sc/Ctrough, iv ratios were 1.24 and 1.12, respectively, for q2m and q3m, and lower limits of the</li> </ul>	R: ✓ B: X I: not reported

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow-up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
	noninferiority	cally confirmed CD20+ grade 1, 2, or 3a FL (first line or relapsed (no subgroups reported))  all pts had responded to a R induction regimen and had at least one dose of R iv maintenance therapy.	R as maintenance  1400mg fixed dose sc or 375 mg/m <sup>2</sup> iv of each cycle of their remaining maintenance cycles (ever 2-3months for 2 years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• median age: 59.0 years in the sc arm; 57.5 years in the iv arm</li> <li>• prior to study entry complete response (confirmed) was 53% in the sc arm and 58% in the iv arm; partial response was 40% in the sc arm and 38% in the iv arm</li> </ul>	33 pts in the iv arm were ongoing in the treatment period of the study, and 22 sc and 24 iv pts were ongoing in the follow-up period	<p>AUC of R</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• compared with iv</li> <li>• Peripheral blood B-cell depletion</li> <li>• Safety (administration related reactions ARR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• two-sided 90% CI (1.02 and 0.86, respectively) exceeded the protocol-specified noninferiority limit (C<sub>trough, sc</sub>/C<sub>trough, iv</sub> ratio of 0.8)</li> <li>• C<sub>trough</sub> values were higher in the sc arm for both dosing regimens</li> <li>• CD19+ B lymphocytes remained depleted throughout the study for both arms</li> <li>• geometric mean AUC<sub>τ, sc</sub>/AUC<sub>τ, iv</sub> ratio was 1.35 for both q2m and q3m, and the lower limit of the two-sided 90% CI was 1.23</li> <li>• 13 patients in the sc arm had withdrawn (seven for progressive disease [PD], four for adverse events [AEs], one at the investigator's discretion, one for ineligibility) and 17 patients in the iv arm had withdrawn (10 for PD, four for AEs, three for ineligibility)</li> </ul>	F: not reported

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[139] CALGB869 1	Multicent re, randomiz ed, phase III trial	First line, only FL, stage III & IV  N=581, of these 436 eligible  Recruitm ent between 1986 and 1991	Daily oral cyclophospham ide (CPA - 100mg/m2) <b>plus IFN-a2</b> (2x106 IU/m2) (N=288)  vs  <b>CPA alone</b> (3 times a week) (N=293)  <b>Second randomization:</b> (of responding pts) <b>IFNA-a2 maintenance</b> (2x106 IU/m2 3 times a week) (N=99; eligible 70)  vs	5 pts withdrew consent after randomization prior any therapy  Another 95 pts ineligible after randomization  Median age: 55yrs  Performance status 0= 67%, 1=30%  2% DLBCL	Median Follow- up: 11.5yrs	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initial response assessmen t after 12 weeks (via CT) CR and PR</li> <li>Time to progressio n</li> <li>Duration of CR</li> <li>OS</li> <li>Toxicity</li> </ul> <p>EFS</p>	<p>AEs: incidence and intensity well balanced between treatment arms</p> <p><b>Maintenance Outcomes:</b> Maintenance duration 23 months (range 1 week to 9.5y; half of all pts at least 2y) No difference in OS and between maintenance groups</p> <p><b>EFS:</b> CPA-observation: 2.4 y [95% CI: 1.6, 4.6] CPA+IFN-observation: 3.3 years [95% CI: 1.6, 7.5] CPA+IFN: 3.9 years [95% CI: 2.2, 6.7] CPA+IFN-IFN: 3.7 years [95% CI:2.3, 5.5]</p> <p><b>subset analysis</b> comparing outcomes of patients achieving a CR versus a PR following induction, maintenance IFN-a2 improved EFS of the patients with PR, but not OS</p> <p>pts with PR randomized to observation - inferior to all other; median EFS Pr-pts- observation: 1.8 years (95% CI</p>	<p>R: yes (induction and again for maintenance)</p> <p>B: not reported</p> <p>I: yes</p> <p>F: The research for CALGB 8691 was supported, in part, by grants from the National Cancer Institute (CA31946) to the Cancer and Leukemia Group B (Richard L. Schilsky, MD, Chairman) and to the CALGB Statistical Center (Stephen George, PhD, CA33601).</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<b>observation</b> (N=105; eligible 84)				<p>1.3, 2.6) vs. 3.9 years (95% CI 2.6, 5.2) p&lt;0.002</p> <p><b>Overall results:</b></p> <p><b>Median EFS:</b> for CPA induction alone: 2.5yrs (95% CI 2.2; 3.0) compared to 2.4 yrs (95% CI 2.1; 3.1) combination</p> <p><b>Median OS:</b> for CPA induction alone: 9 yrs (95% CI 7.7; 10.2) compared to 8.4 yrs (95% CI 7.5; 11.1) combination</p> <p><b>Toxicity :</b> Grade 3 or greater leucopenia, thrombocytopenia, granulocytopenia, and neurologic CNS toxicities were significantly higher in the CPA plus IFN-a2 arm (p&lt;0.001), as were hepatic toxicities, fever without infection, and other toxicities (p&lt;0.01).</p> <p>Pts with partial response and observation had the worst outcome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Authors Conclusion: low dose IFN-a1 in combination with CPA in first line FL does not</li> </ul>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[140, 141] SAKK 35/03	Phase III RCT	N=270 (FL)	Short term maintenance  Vs  Long term maintenance  “The short-term maintenance therapy consisted of four rituximab infusions (375 mg/m <sup>2</sup> ) administered intravenously every 2 months, whereas the long-term maintenance therapy consisted of rituximab infusions (375 mg/m <sup>2</sup> ) every 2 months for a	<p><b>Short term arm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N=82</li> <li>• Median age: 55 (34-81)</li> </ul> <p>Disease status:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>55 untreated,</b></li> <li>• <b>27 relapsed/progressed</b> (nor subgroups reported)</li> </ul> <p><b>Long term arm:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N= 83</li> <li>• Median age: 57(25-81)</li> </ul> <p>Disease status:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>58 untreated</b></li> <li>• <b>24 relapsed/progressed</b></li> <li>• 1 stable</li> </ul>	Median: 6.4 yrs	Primary: EFS Secondary: PFS, OS & toxicity	<p>sign. improve the response rate, duration of response, EFS or OS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>EFS</b> <b>Short term arm</b> yrs (95% CI, 2.1 to 5.3)</li> <li>• <b>Long term arm</b> yrs (95% CI, 3.5 to N/A) (P = 0.14)</li> <li>• <b>PFS</b> <b>Short term arm</b> (95% CI, 2.1 to 5.9)</li> <li>• <b>Long term arm</b> 7.4 (95% CI, 5.1 to N/A) (log-rank test, P = 0.04)</li> <li>• <b>OS</b> No significant difference</li> <li>• <b>AE</b> Short term arm: 50% Long term arm: 76% (P&lt; 0.001)</li> <li>• <b>Toxicity</b> Short term arm: 0 Long term arm: 3 (P = 0.25)</li> </ul>	<p>R: YES</p> <p>B: No</p> <p>I: No</p> <p>F: Supported by a scientific grant from Oncosuisse (OCS 01468-02-2004); the Swiss State Secretariat for Education, Research and Innovation (SERI)</p>





Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			radioimmunoth erapy				<ul style="list-style-type: none"> <li>• P=.08</li> </ul> <p>“AE were similar on the two arms and appeared dominated by the effects of CHOP chemotherapy rather than the immunotherapeutic components”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelly 2015: Although statistical significance was not reached [...] serum vitamin D might be the first potentially modifiable factor to be associated with FL survival.</li> </ul>	

## 11.4.2. GRADE-Bewertung

### 11.4.2.1. GRADE-Bewertung: Interferon-alfa vs. kein Interferon-alfa/Plazebo

[108, 116]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-1	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL	-1	-	-	-2	-	⊕⊖⊖⊖ very low
	RCT	Safety	-	-1	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low

OS: beide Meta-Analysen zeigen statistisch signifikante Heterogenität der Studien; PFS: der in 4 RCTS hohes Risiko für ‚loss to follow-up‘, nur 4 RCTS ITT; QoL beruht nur auf 2 Studien; keine Analyse, Safety: teilweise statistische Heterogenität; wenige Studien berichten Ereignisse in vergleichbarer Weise;

### 11.4.2.2. GRADE-Bewertung: Erhaltung mit Rituximab vs. keine Erhaltung

[120]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-1	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-1	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-1	-1	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

OS: Ergebnisse der Studien heterogen (verschiedene Richtungen); PFS und Safety: nur für gesamte Gruppe (nicht für Patienten der Erstlinientherapie separat) berichtet; Safety: HR-Angabe gilt nur für Grad 3 und 4 Infektionen, viele unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet

### 11.4.2.3. GRADE-Bewertung: Vakzinierung

[110, 136]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS						Not reported
	RCT	PFS	-	-1	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	QoL						Not reported

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	Safety	-1	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ very low

PFS: verschiedene Richtungen, breite Konfidenzintervalle; Safety: keine Analyse, nur in einer Studie berichtet

#### 11.4.2.4. GRADE-Bewertung: Dauer Rituximab kurz vs. lang

[140]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	PFS	-1	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-1	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

OS und Safety: keine Zahlen oder Konfidenzintervalle gegeben, keine Subgruppenergebnisse für nur Patienten der Erstlinientherapie berichtet; OS, PFS und Safety: nur eine Studie mit relativ wenig Teilnehmern

**11.4.2.5. GRADE-Bewertung: Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) vs. keine Erhaltung**

[117]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊖⊖ low

OS: breites Konfidenzintervall; Safety: nur wenige Studien haben unerwünschte Ereignisse berichtet, selten die gleichen, keine statistische Analyse und damit keine eindeutige Aussage möglich

**11.4.2.6. GRADE-Bewertung: Radioimmuntherapie vs. keine Radioimmuntherapie**

[127]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊖⊖ low

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	PFS	-1	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-1	-	-	-1	-	⊕⊕⊖⊖ low

OS, PFS, Safety: nur eine Studie; OS: sehr breites Konfidenzintervall; Safety: keine Analyse

## 11.5. Kapitel 11 Therapie des Rezidivs

### 11.5.1. Evidenztabellen

#### 11.5.1.1. Systematische Übersichtsarbeiten

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[114]	prospective trials enrolling patients with FL and MCL (5% of those were CLL/SLL pts treated in FL studies)	• comparative schedule-related toxicities with maintenance rituximab in FL and MCL	• Grade 3/4 AEs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 trials met inclusion criteria with 9 reporting AEs</li> <li>• <b>4 front-lin</b></li> <li>• 4 relapse</li> <li>• 1 study enrolled boths lines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SR &amp; MA 2a</li> <li>• For potential conflict of interests a link is given, which does not work, so no declaration if potential COIs given</li> </ul> <p>Random effects models</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hainsworth 2005 Journal of Clinical Oncology (<b>Minnie Pearl Cancer Research Network</b>)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>n=1009 pts receiving MR</p> <p>only full texts <b>(RCTs and Non-RCTs)</b></p> <p>FL or mantle cell lymphoma</p> <p>Only studies reporting 3/4 AEs</p> <p>Only studies using R alone or R with Chemo as induction</p> <p>Only if MR was delivered up to 24 months</p> <p>Search: MEDLINE, CENTRAL, Google Scholar for articles published between 1997-2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>trying to find the least toxic schedule</li> <li>R maintenance</li> <li>R in induction</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Induction regimens and MR schedules varied amongst studies</li> </ul> <p>Overall results :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Total of 24% of pts receiving MR developed grade 3/4 Aes (85% CI : 14-36) ; high degree of heterogeneity among studies (<math>\chi^2 = 99.6</math>, <math>p = 0.0001</math>, <math>I^2 = 92.0\%</math>)</li> <li>Grade 3/4 AEs summarized by schedule: pts receiving MR every 6 months as 4 weekly infusions for 2 y had fewer grade 3/4 AEs compared with those receiving MR as single infusions every 2 months (10% vs. 28%; <math>p = 0.035</math>)</li> <li>Toxicities were lower for pts R alone vs R+chemo in induction (12% vs 35% ; <math>p = 0.031</math>)</li> </ul> <p>No sign. differences in toxicities between pts in front line vs. Relapsed setting (24% vs 30%, <math>p = 0.1</math>)</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hainsworth 2002 Journal of Clinical Oncology</li> <li>Ghielmini 2005 Journal of Clinical Oncology + Ghielmini 2005 Annals of Oncology (<b>SAKK swiss group for Clinical Cancer Research</b>)</li> <li>Martinelli 2010 Journal of Clinical Oncology (<b>SAKK</b>)</li> <li>Forstpointner 2006 Blood (<b>GLSG German Low Grade Lymphoma Study Group</b>)</li> <li>Van Oers 2010 Journal of Clinical Oncology + van Oers 2006 Blood (<b>EORTC 20981</b>)</li> <li>Kenkre 2011 Leukemia and Lymphoma (<b>Wisconsin Oncology Network</b>)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salles 2011 The Lancet (<b>PRIMA</b>)</li> <li>• Raty 2012 Leukemia and Lymphoma (<b>Finnish Lymphoma Group</b>)</li> <li>• Tomas 2011 Leukemia and Lymphoma (<b>LNHF-03</b> - Spanish Cooperative Trial)</li> </ul>
[143]	<p>PubMed, Medline, National Center of Biotechnology Information Website at the National Library of medicine of the National Institutes of Health searched in Juni 2008</p> <p>1990-2009</p> <p>+ manual search of reference lists of reviews and included articles was conducted</p>	<p>Hematopoetic stem cell transplantation (SCT):</p> <p>1-line ASCT vs. non-ASCT treatment +/- R</p> <p>Salvage ASCT vs. non-ASCT therapy +/- R</p> <p>Autologous SCT vs. Allogenic SCT</p> <p>1-line vs. salvage ASCT (timing of transplantation)</p>	<p>PFS</p> <p>OS</p> <p>CR</p> <p>3y TRM</p> <p>EFS/DFS/RFS</p> <p>Acute myelogenous leukemia</p> <p>Myelodysplastic syndrome</p>	<p>Treatment recommendations:</p> <p>ASCT is recommended as salvage therapy based on pre-rituximab data, with a significant improvement in OS and PFS</p> <p>ASCT is not recommended as first-line treatment for most patients because of no significant improvement in OS</p> <p>ASCT is recommended for transformed follicular lymphoma patients reduced intensity conditioning before allogeneic SCT appears to be an acceptable alternative to myeloablative regimens</p>	<p>Systematic evidence based Review with expert panel (each has published studies using SCT and other therapies) giving consensus treatment recommendations based on existing literature</p> <p>Only U.S. based experts</p> <p>Levels of evidence (1++ - 4) and grades of recommendations (A-D) judged after Harbour 2001</p> <p>Financial disclosure: Major funding for this study was provided by the National Marrow Donor Program. The American Society for</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyan 2009 Blood</li> <li>• Horning 2001 Blood</li> <li>• Sebban 2008 J Clin Oncol</li> <li>• Schouten 2003 J Clin Oncol</li> <li>• Brice 2000 Ann Oncol</li> <li>• Rohatiner 2007 J Clin Oncol</li> <li>• Van Besien 2003 Blood</li> <li>• Bierman 2003 J Clin Oncol</li> <li>• Hosing 2003 Ann Oncol</li> <li>• Stein 1999 Bone Marrow Transplant</li> <li>• Ingram 2008 Br J Heamatol</li> <li>• Seyfarth 2001 Ann Oncol</li> <li>• Tarella 2008 J Clin Incol</li> <li>• Hoerr 2004 J Clin Oncol</li> <li>• Kang 2007 Bone marrow Transplant</li> <li>• Williams 1996 J Clin Oncol</li> <li>• Gopal 2003 Blood</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	FL > 15y	<p>R vs. no R prior to ASCT</p> <p>Purged vs. unpurged Autologous Bone Marrow Transplant</p> <p>High-Dose Therapies prior to ASCT</p> <p>Myeloablative vs. reduced intensity allogeneic SCT</p> <p>Prognostic Factors</p> <p>Chemo+IFN vs. Autologous peripheral blood stem cell transplantation + IFN maintenance</p> <p>ASCT vs. reduced-intensity conditioning allogeneic SCT</p> <p>Myeloablative conditioning vs. RIC allogeneic SCT</p>		<p>An human leukocyte antigen (HLA)-matched unrelated donor appears to be as effective an HLA-matched related donor for reduced intensity conditioning allogeneic SCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There are insufficient data to make a recommendation on the use of ASCT after R-based salvage therapy</li> </ul>	<p>Blood and Marrow Transplantation and Drs. Hahn and McCarthy are indebted to the members of the Follicular Lymphoma Review Expert Panel and the ASBMT Evidence- Based Review Steering Committee, who voluntarily and enthusiastically participated in this endeavor. The authors of this review and the American Society for Blood and Marrow Transplantation thank the National Marrow Donor Program, and especially Jeffrey Chell, MD, and Michael Boo, for their support of this project. The authors acknowledge Dr. C. Fred Le- Maistre for pioneering and supporting this effort and Alan Leahigh and Dianne O'Rourke for their invaluable administrative assistance. The authors are grateful to all the patients who participated in the clinical trials that led to the</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gutierrez-Delgado 2001 Bone Marrow Transplant <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weaver 1998 Bone Marrow Transplant</li> </ul> </li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
					evidence upon which this review is based.	
[144]	<p><b>Study type :</b> RCTs</p> <p><b>Data bases :</b> Medline via PubMed, Embase, Cochrane Library and conference proceedings from ASCO, EHA, ASH and ESMO, Clinicaltrials.gov</p> <p><b>Time period :</b> 1997 to 2012</p> <p><b>Exclusion criteria :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inclusion of NHL other than follicular lymphoma</li> <li>• inclusion of patients with autologous stem cell transplant</li> </ul>	<p>Trials included in meta-analysis compared the following treatment strategies :</p> <p>a) <b>rituximab monotherapy;</b></p> <p>b) <b>rituximab+bortezomib;</b></p> <p>c) <b>obinutuzumab;</b></p> <p>d) <b>rituximab+sargramostim;</b></p> <p>e) <b>rituximab+dulanermin;</b></p> <p>f) <b>dulanermin monotherapy).</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Response rates (ORR, CRR, PR)</li> <li>• Duration of response</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• Safety (AEs, SAEs)</li> </ul>	<p>N=10 RCTs with R/R FL pts, 4 RCTs with R/R FL pts included in MA</p> <p><b>Overall response rate :</b></p> <p>a) rituximab monotherapy: RR: 1.28, 95% CI: 1.11 to 1.47)</p> <p>b) rituximab+bortezomib vs. obinutuzumab: RR: 1.14; 95% CI: 0.76 to 1.72</p> <p>c) rituximab+bortezomib vs. rituximab+sargramostim: RR: 1.25, 95% CI: 0.44 to 2.01</p> <p>d) rituximab+sargramostim vs. obinutuzumab: RR: 0.92, 95% CI: 0.50 to 1.65</p> <p><b>Overall survival :</b> not reported in any of the 4 RCTs included in MA</p> <p><b>PFS:</b> only reported separately for each trial due to different intervention settings</p> <p><b>Safety:</b></p> <p><b>AEs</b></p> <p>rituximab+sargramostim vs. rituximab+bortezomib: RR: 0.898, 95% CI: 0.794 to 1.017</p>	<p>SR&amp;MA, 1a</p> <p>Methodological issues :</p> <p>Outcomes selected for extraction had slightly different definitions across studies</p> <p>Different definitions were used for tumor response criteria and response was measured at different intervals.</p> <p>Missing definitions of relapsed or refractory disease in several trials.</p> <p>Comparison of only a few different regimens.</p> <p>Inclusion of Congress Abstracts</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coiffier 2011 Lancet Oncol</li> <li>• Rothman 2011 Presented at the 16th congress of the European hematology association, (accessed 8 December 2013).</li> <li>• Coiffier 2010 Presented at the ASH Annual Meeting, Orlando, FL</li> <li>• Ghielmini 2004 Blood</li> <li>• Leonard 2012 Presented at the ASCO annual meeting, Chicago, IL</li> <li>• Van Oers 2006 Blood</li> <li>• Van Oers 2010 J Clin Oncol</li> <li>• Witzig 2002 J Clin Oncol</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>without any further information on short-term outcome after standard chemotherapy</p> <p><b>Inclusion criteria :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients with <b>relapsed or refractory indolent NHL</b></li> </ul>			<p><b>SAEs:</b> rituximab+sargramostim vs. rituximab+bortezomib: RR, 0.842, 95% CI : 0.274 to 2.586</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Gomez Almaguer 2012 Presented at the 17th congress EHA</li> <li>NCT00268983. Comparison of rituximab versus tositumomab and iodine I 131 tositumomab (accessed 8 December 2012.).</li> <li>NCT00308087. Comparison study of rituximab plus sargramostim to rituximab (accessed 8 December 2012).</li> <li>NCT00400764. A study of dulanermin in combination with rituximab (accessed 8 December 2012).</li> <li>Goy 2012 Presented at the 17th congress of the EHA</li> </ul>
[117]	Study design: RCTs	High-dose chemotherapy + autologous	OS PFS	One trial (N=70 patients) reported on patients with relapsed follicular lymphoma.	SR+MA 1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schouten 2000 Annals of Oncology + Schouten 2003</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Data bases: Medline, EMBASE, Cochrane Library and conference proceedings (ASH, ASCO, EBMT)</p> <p>Time period: January 1985 to September 2011</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• uncontrolled trials</li> </ul> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCTS, either published or unpublished</li> <li>• adult patients with follicular lymphoma (either previously untreated or relapsed)</li> </ul>	<p>hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>vs.</p> <p>chemotherapy and/or immunotherapy</p>	<p>Response rate</p> <p>QoL</p> <p>TRM</p> <p>AEs</p> <p>Secondary malignancies</p>	<p>Treatment prior to ASCT was CHOP and total body irradiation for patients with relapsed follicular lymphoma and was compared to CHOP (CUP trial).</p> <p>Median-follow up was 69 months.</p> <p>PFS: HR = 0.30; 95% CI 0.15 to 0.61 OS: HR = 0.40; 95% CI 0.18 to 0.89)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No report on TRM, adverse events or secondary malignancies.</li> </ul>	<p>All trials were open-label, unmasked trials (risk for detection and performance bias).</p> <p>The risk of selection bias and attrition bias was low in the single trial reporting on relapsed patients.</p> <p>The study was supported by internal sources from the University hospital of Cologne, Germany.</p>	<p>Journal of Clinical Oncology + Stade 1994 Onkologie (CUP trial)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sebban 2003 Blood Journal + Sebban 2003 + Sebban 2003 Blood Journal + Sebban 2006 Blood Journal (GELA/GELF-94)</li> <li>• Ladetto 2002 Blood Journal+ *Ladetto 2008 Blood Journal + Ladetto 2003 Bone Marrow Transplantation+ Ladetto 2006 Leukemia</li> <li>• (GIT MO/IIL)</li> <li>• Lenz 2004 Blood Journal + Lenz 2004 Journal of Clinical Oncology + Nickening 2007 Annals of Oncology Nickening 2006 Cancer (GLGS)</li> <li>• Deconinck 2005 Annals of Oncology</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	no restrictions were made on chemo- or immunotherapeutics					+ Deconinck 2003 Blood Journal + Deconinck 2005 Blood Journal + Gyan 2009 Blood Journal (GOELAMS 064)
[118]	N= 5 (N of pts. : 1056)  RCTs  Patients with histologically confirmed <b>B-cell follicular lymphoma</b>  CENTRAL  MEDLINE  EMBASE  LILACS  Clinical trials in haematological malignancies  <b>Not specific to first or second line</b>	Intervention : Rituximab maintenance therapy  Control : Observation, treatment at relapse, or other maintenance treatment	Primary outcome : OS  • <u>Secondary outcome</u> : EFS PFS Response duration QoL Bcl-2 conversion rate AEs	OS : I vs. C : HR 0.60, 95% CI 0.45-0.79 (p=0.0003) (5 trials; 985 pts.)  EFS : I vs. C : HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57 (p<0.00001) (3 trials; 589 pts.)  PFS : I vs. C : HR 0.53, 95% CI 0.42-0.66 (p<0.00001) (3 trials; 454 pts.)  Higher rate of grade 3 or 4 AEs in Intervention group (RR 1.52 , 95% CI 1.00-2.30)	SR+MA  1a  Only RCTs included  None of the trials were blinded  ITT in 2 of the included trials	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>10 SR / 9 MA</u> Ardeshta 2010 Blood Journal - <i>ASH Abstract</i>)</li> <li>• Forstpointner 2006 Blood Journal (<b>GLSG</b>)</li> <li>• Hainsworth 2007 Journal of Clinical Oncology (Phase II Trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network)</li> <li>• Hochster 2007 + 2009 Journal of Clinical Oncology - <b>ECOG 1496/ECOG/CALGB</b>)</li> <li>• Ghielmini 2004 Blood Journal + Martinelli 2010</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
[119] Update von Vidal 2009	N=9 trials N=2586 patients (only FL)  Patients were eligible for trial entry if they had at least partial response or at least stable			<b>OS :</b>  <b>Relapsed/refractory FL pts :</b> (Chemotherapy regimen and the schedule of rituximab maintenance had no statistically significant effect on outcome) I vs. C : HR for death = 0.72, 95% CI = 0.57-0.91		<p>Journal of Clinical Oncology (<b>SAKK 35/98</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pettengell 2010 Journal of Clinical Oncology</li> <li>• Salles 2010 Blood Journal (<b>GELA- GOELAMS FL2000</b>)</li> <li>• Van Oers 2010 Journal of Clinical Oncology + van Oers 2006 Blood (<b>EORTC 20981</b>)</li> <li>• Witzens-Harig 2009 Annals of Hematology + Witzens-Harig 2006 Blood Journal</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ardeschna 2010 Blood (first line)</li> <li>• Forstpointer 2006 Blood (relapse)</li> <li>• Hainsworth 2005 J Clin Oncol (relapse)</li> <li>• Hochster 2007+2009 J Clin Oncol (first line)</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	disease after induction therapy			<p><b>All patients :</b> I vs. C : HR of death = 0.76, 95% CI =0.62-0.92</p> <p><b>Patients in first-line setting :</b> no survival benefit (HR for death : 0.86, 95% CI = 0.60-1.25)</p> <p><b>PFS :</b> HR of disease progression or death from 9 trials (2550 pts) = 0.54, 95% CI = 0.48-0.60 (effect consistent in boths pts groups)</p> <p><b>Relapse/refractory :</b> HR of disease progression or death = 0.60, 95% CI = 0.49 - 0.72) Valid for different chemotherapy regimes</p> <p><b>QoL:</b> (2 trials) "rituximab maintenance did not impair the quality of life"</p> <p>AE</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Martinelli 2010 J Clin Oncol (first line and relapse) (vorher Ghelmini 2004)</li> <li>• Pettengell 2010 J Clin Oncol (relapse)</li> <li>• Salles 2010 Blood (first line)</li> <li>• Van Oers 2010 J Clin Oncol (relapse)</li> <li>• Witzens-Harig 2009 Ann Hematol (first line and relapse)</li> </ul>
[120]	N=2315 ; <b>treatment naive and relapsed FL</b> pts ; media nage 57 years ; majority advanced stages Only RCT	MR vs. No MR (control group was observed without R-treatment and did not receive R at progression while on study, but R was allowed when	<p>Primary :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> </ul> <p>Secondary :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> <li>• Toxicity</li> <li>• Subgroup analysis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS &gt;2line only : (N=753) HR = 0.70, 95% CI 0.54- 0.91</b></li> <li>• No patient or disease characteristics associated with survival benefit with MR</li> <li>• MR beneficial effect on OS compared with observation for all types of</li> </ul>	<p>1a</p> <p>Individual patient data (IPD) meta-analysis</p> <p>ITT ✓</p> <p>Allocation concealment ✓</p> <p>Random allocation ✓</p> <p>Baseline balanced ✓</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ghelmini 2004 Blood Journal (<b>SAKK</b>) ; n=151 (entspricht später Martinelli 2010)</li> <li>• Pettengell 2013 Journal of Clinical Oncology (lymphoma working</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p>Search up to 2014</p> <p>11 eligible trials performed between 1998 and 2009</p> <p>7 of 11 eligible trials (those 7 were willing to work together on individual patient data analysis – the results of the other 4 were also used for sensitivity analysis)</p>	<p>treatment was indicated)</p> <p>MR : 4 weekly infusions every 6 months ; single infusion every 2-3months</p> <p>Duration : 4 months to 2 years</p> <p>Induction regimen before MR : with (74%) or without R (62% CHOP ; 23% CVP, 15% Fluradabin-based)</p>		<p>patients – not shown in one particular subgroup in which the patient had already received R in induction and received first line therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• effect of MR was not statistically significantly different with R-CVP/CVP or R-CHOP/CHOP</li> <li>• HR of MR effect for the 233 patients who received fludarabine-based induction was 1.97 with a wide CI</li> <li>• OS 10 eligible trials (not only IPD): <b>0.79, 95% CI 0.66-0.94, 2786 patients</b> (1 trial didn't report OS) median OS time : 12years in MR vs. 11.5 years in observation group</li> <li>• <b>PFS</b> : improved with MR compared to observation (<b>HR 0.57, 95% CI 0.51-0.64, p &lt; 0.0001, 2305 patients</b>)</li> <li>• AE : higher with MR, specially grade <math>\frac{3}{4}</math> infections(HR 1.27, 95% CI 1.12-1.45) ; rate of any AE grade 1-4 in MR group was 52% and in the no MR group 40%,</li> </ul> <p>Median follow-up : 6years</p>	<p>Blinding X</p> <p>Heterogeneity I2 test :19% for IPD, 0% fpr summary data, total 0%</p> <p>We analysed data in two ways: (a) using a two-stage analysis and (b) using a multivariate model</p> <p>Publication bias</p>	<p>party of the European group for blood and marrow transplantation) ; n=280</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salles 2011 The Lancet (<b>PRIMA</b>) ; n=1030</li> <li>• Vitolo 2013 Journal of Clinical Oncology (<b>FIL</b>); n=202</li> <li>• Witzens-Harig 2015 British Journal of Haematology (<b>HD2002</b>); n=41</li> <li>• Hochster 2009 Journal of Clinical Oncology (<b>ECOG1496</b>); n=279</li> <li>• Van Oers 2010 Journal of Clinical Oncology (<b>EORTC</b>); n=334</li> <li>• Ardeschna 2014 (no IPD)</li> </ul>



Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forstpointer 2016 (no IPD)</li> <li>• Hainsworth 2005 (no IPD)</li> <li>• Ardeschna (no IPD, no OS data, not in analysis)</li> </ul>
[145]	<p>Study type : RCTs and controlled trials</p> <p>Data bases : Medline via Ovid, Embase via Ovid, Cochrane Library and Science citation index..</p> <p>Identification of ongoing or unpublished clinical trials.</p> <p>Time period: Medline (1966 to September 2000), EMBASE (1980 to September 2000), Cochrane</p>	Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> (once weekly, 4 doses in total) vs. any comparator (observational therapy, placebo or other treatment).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survival</li> <li>• Treatment response</li> <li>• Adverse events</li> <li>• Quality of life</li> </ul>	<p>N=4 studies were included in SR.</p> <p>Study population consisted of 387 patients.</p> <p>All studies included were prospective case series.</p> <p>Median follow-up ranged from 0 to 18 months.</p> <p>Survival: Not reported in any case series included.</p> <p>Treatment response:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall response rate: 39 to 48%</li> <li>• Complete response rate: 3 to 6%</li> <li>• Partial response rate: 35 to 43%</li> </ul>	<p>SR 2a</p> <p>Authors did not perform a meta-analysis.</p> <p>Authors did not identify any RCT.</p> <p>No report on relevant outcomes such as survival and QoL in the original case series included.</p> <p>Detection bias was evident in original case series.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davis 1999 J Clin Oncol</li> <li>• Foran 2000 Br J Haematol</li> <li>• Ghilmini 2000 Ann Oncol</li> <li>• McLaughlin 1999 Semin Oncol</li> <li>• McLaughlin 1998 J Clin Oncol</li> </ul>

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	Library (2000), Sciences citation index (1981 to 2000)  Exclusion criteria: Case series with less than 10 patients.  Inclusion criteria: patients with relapsed or refractory stage III or IV indolent follicular lymphoma			Time to progression: Median: 8.1 to 13 months.  QoL: Not reported in any case series included.		
[146]	<b>Study type :</b> RCTs, retrospective or prospective cohort studies with control groups  <b>Data bases :</b> Medline via PubMed, Embase and Cochrane Library	Weekly vs. biweekly administered bortezomib in patients with indolent NHL.	• Treatment response  AE	N=6 trials were eligible for systematic review.  <b>Overall response rate:</b> OR: 1.691, 95%CI: 1.02 to 2.80, p<0.001, favoring biweekly bortezomib.  Adverse events: no significant differences. No detailed ORs provided.  • Neuropathy  • Fatigue	SR, 2a  <b>Methodological issues :</b>  • <b>inclusion of indolent NHL other than follicular lymphoma</b>  • language bias : only studies published in English were eligible.  • publication bias : "Begg'test showed low risk of publication bias of studies."	• Ribrag 2013 Eur J Cancer  • de Vos 2009 J Clin Oncol  • Gerecitano 2009 Br J Haematol  • O'Connor 2005 J Clin Oncol • Agathocleous 2010 Br J Haematol

Referenz/ Studientyp	Untersuchte Studien	(verglichene) Interventionen/ (ggf. Dosierung)	untersuchte Endpunkte	Ergebnisse	methodische Bemerkungen / Evidenzklasse (SIGN/ CEBM Oxford)	Literaturbelege/ eingeschlossene Publikationen
	<p><b>Time period :</b> Inception of each database to 2016</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Language other than English</p> <p><b>Inclusion criteria :</b> comparison of bortezomib to other treatment regimens in patients with indolent NHL</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhea</li> <li>• Nausea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• only 3 out of 6 trials were RCTs</li> </ul> <p><b>Funding source :</b></p> <p>This work was partly supported by National Natural Science Foundation (No. 812 70598, No. 31340009, No. 81100335), Natural Science Foundations of Shandong Province (No. ZR2011HQ009, No. vc R2012HZ003), Technology Development Projects of Shandong Province (No. 2010 GSF10250), National Public Health Grand Research Foundation (No. 201202017), Program of Shandong Medical Leading Talent and Taishan Scholar Foundation of Shandong Province.</p>	

## 11.5.1.2. Einzelstudien

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[147, 148]	RCT	Planned: N=500	Arm 1: <b>Lenalidomide</b> 20mg PO on days 1 to 21 of every 28-day cycle during cycles 1 through 12 and <b>rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> IV every week in cycle 1 on days 1, 8, 15, and 22 and on day 1 of every 28-day cycle during cycles 3, 5, 7, 9, and 11, followed by a maintenance period (lasting 18 Cycles) that includes Lenalidomide 10 mg PO QD on Days 1 to 21 of every 28-day cycle during	Patients with relapsed/refractory indolent NHL including follicular lymphoma, marginal zone lymphoma and mantle-cell lymphoma.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Treatment response</li> <li>• Safety</li> </ul>	-	<p>R: Yes. B: No, open label trial. <b>No results provided, yet. Study is still recruiting and enrolling patients.</b></p> <p>Study is currently sponsored by Celgene.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>cycles 13 to 30 and rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 1 of every 28-day cycle during cycles 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, and 29 followed by a maintenance period (up to Progressive Disease) disease progresses</p> <p>Arm 2: <b>Lenalidomide</b> 20 mg PO QD on days 1 to 21 of every 28-day cycle during cycles 1 to 12 and <b>rituximab</b> 375 mg/m<sup>2</sup> IV every week in cycle 1 on days 1, 8, 15, and 22 and on day 1 of</p>					

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			every 28-day cycle during cycles 3, 5, 7, 9, and 11, followed by a <b>maintenance</b> period for 18 Cycles that includes: rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV on day 1 of every 28-day cycle during cycles 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, and 29.					
[149]	Phase 2 trial	N=45	Patients received <b>bortezomib</b> 1.3mg/m <sup>2</sup> IV on days 1, 4, 8 and 11 (21 day cycle, total of 6 cycles) and <b>rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> IV on day 1 of the 3rd to 6th cycle.	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma, who undergone one to three prior anti-cancer therapies.	The median follow-up was 52 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (ORR, CRR, duration of remission)</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Safety</li> </ul>	Treatment response: -ORR: 64% -CRR: 47% Median duration of remission: 50 months 5-year duration of remission: 49% Median PFS: 22months 5-year PFS: 34%	R: No. B: No. I: Safety analysis based on the ITT principles. The study was supported in part by the Associazione Angela

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			Patients further received two additional doses of rituximab after completion of the last cycle.				Median OS: not reached 5-year OS: 70%	Serra per la Ricerca sul Cancro, Modena, Italy, and by research funding from Johnson & Johnson/Janssen-Cilag S.p.A.
[150]	Phase 2 trial	N=66 <b>Of these, 14 patients had follicular lymphoma.</b>	Patients were treated with idelalisib and entospletinib. Patients underwent dose escalation of idelalisib from 100 to 150mg twice daily and of entospletinib from 200 to 800mg twice daily every 2 or 4 weeks.	Patients had relapsed or refractory NHL or CLL.	Median exposure to the treatment was 10 weeks.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response</li> <li>• Safety</li> </ul>	Treatment response (only FL patients) -ORR: 36%	<p>R: No.</p> <p>B: No, study was an open-label trial.</p> <p>I: No information provided.</p> <p>The study was supported by Gilead Sciences Inc..</p> <p>The study was terminated early because of treatment emergent pneumonitis in 18%of patients</p> <p>Only 14/66 patients had follicular lymphoma.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[151]	Phase 2 trial	N=40	Patients were daily treated with <b>ibrutinib</b> 560mg	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma and at least one prior chemotherapy.	Median follow-up was 25.5 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Treatment response (ORR, CRR, duration of response)</li> <li>• Time to treatment failure</li> <li>• Safety</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Mutation analyses</li> <li>• Metabolic analyses</li> </ul>	Median PFS: 14.0 months ORR: 25% CRR: 37.5% Median duration of response: 13.9 months Median time to treatment failure: 10 months. Median OS: not reached. 2-year OS: 79% 42.5% of patients experiencing at least one grade 3-4 AE. Grade 3-4 neutropenia (10%), lymphopenia (7.5%), anemia (7.5%), infection (7.5%), and diarrhea (5%) each occurred in more than 1 patient	R: No. B: No, study was an open-label trial. I: All patients with at least one dose of study drug were included in efficacy and safety analyses. The study was sponsored by the National Cancer Institute.
[152]	Phase 2 trial	N=72  Of these, 31 patients had follicular lymphom a	Patients received <b>mocetinosat</b> three times a week (28 day cycle, until disease progression or discontinuation)	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma.  Patients with follicular were required to have	Not reported.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (ORR, CRR, PRR, duration of response, time to response)</li> <li>• Progression-free survival</li> </ul>	Results are extracted from the subgroup of patients with follicular lymphoma.  ORR:11.5% Duration of response: 4.4 to 22.7 months (range).	R: No. B: No. I: Efficacy population consisted of all patients, who received at least 8 doses of study drug during one cycle.



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			. The starting doses varied from 70 to 110 mg and the escalated dose was either 135 or 110 mg.	had at least three prior therapies.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> <li>• Safety</li> </ul>	<p>Time to response: 3.7 to 7.9 months (range).</p> <p>Median PFS: 3.7 months.</p> <p>Median OS: not reached.</p>	<p>Safety was calculated including all patients with a single dose of study drug.</p> <p>The study was supported by Mirati Therapeutics Inc..</p> <p>31/72 of the patients included had follicular lymphoma.</p>
[153]	Phase 2 trial	N=55 Of these, 23 patients had follicular lymphoma.	Patients received <b>everolimus</b> 10mg PO daily (28-day cycle, at least six cycles).	Patients with relapsed or refractory lymphoma.	The median follow-up was 5.1 years (all patients).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (ORR, duration of response)</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> </ul>	<p>Treatment response (only patients with FL):</p> <p>-ORR: 61%</p> <p>Median PFS (all patients): 7.2 months</p> <p>Median OS (all patients): 29.4 months.</p>	<p>R: No.</p> <p>B: No.</p> <p>I: Efficacy analysis based on ITT principles.</p> <p>F: No funding source reported.</p> <p>23/55 of the patients included had follicular lymphoma.</p>
[154]	Retrospective study registry	N=2359 Arm 1: N=1973	Arm 1: BEAM Arm 2: Z-BEAM Arm 3: R-BEAM	Patients with follicular lymphoma who underwent a first autologous hematopoietic stem cell	Median follow-up was 19 months.	<p>Overall survival</p> <p>Event-free survival</p> <p>Non-relapse mortality</p>	<p>Cumulative incidence or relapse</p> <p>-at 2 years</p> <p>BEAM: 32%</p>	<p>R: No.</p> <p>B: No information provided.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		Arm 2: N=207  Arm 3: N=179		transplantation after BEAM chemotherapy with either +/- 90Yttrium- ibritumomab tiuxetan (Z- BEAM) or +/- rituximab (R-BEAM).		<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidence of relapse</li> </ul>	Z- BEAM: 34% R- BEAM: 32% BEAM vs. Z-BEAM: HR: 1.02, 95% CI: 0.78 to 1.33 BEAM vs. R-BEAM: HR: 0.92, 95% CI: 0.68 to 1.23 NRM -at 12 months. BEAM: 3% Z- BEAM: 3% R- BEAM: 3% BEAM vs. Z-BEAM: HR: 0.88, 95% CI: 0.4 to 1.94 BEAM vs. R-BEAM: HR: 1.24, 95% CI: 0.57 to 2.72 OS -at 2 years: BEAM: 82% Z- BEAM: 86%	I: No information provided. The study funded by grant from Sepropharm.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							R- BEAM: 88% P=0.463 BEAM vs. Z-BEAM: HR: 0.93, 95% CI: 0.64 to 1.35 BEAM vs. R-BEAM: HR: 0.78, 95% CI: 0.51 to 1.2 EFS -at 2 years: BEAM: 63% Z- BEAM: 62% R- BEAM: 63% P=0.978 BEAM vs. Z-BEAM: HR: 0.93, 95% CI: 0.71 to 1.23 BEAM vs. R-BEAM: HR: 1.1, 95% CI: 0.84 to 1.41	
[155]	RCT	N=37	Arm 1: <b>INF alpha-2b</b> , 3 MU three days per week for 18 months.	221 patients with different lymphomas. Of these, 37 patients had follicular lymphoma.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> <li>• Event-free survival</li> </ul>	No detailed results reported.	R: Yes. B: Not reported.

Referenz	Design	Studiengröße	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow-up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			Arm 2: Observational strategy.					All patients were included in ITT analysis.  The study was sponsored by Schering Plough.  Only abstract extraction was possible. No separate results for patients with follicular lymphoma reported.
[156]	Retrospective analysis of data from the CIBMTR and NLCS	N=349 Arm 1: N=175 Arm 2: N=174	Arm 1: Patients were treated with ASCT  Arm 2: Patients were not treated with ASCT	Patients with follicular lymphoma, who relapsed within the first 2 years after first-line therapy. First-line therapy included rituximab. Patients were divided into autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) group (Arm 1) and alternative treatment (Arm 2).	Not reported	Overall survival	5-year OS:  Arm 1: 60%  Arm 2: 67%  P=0.16  Subgroup:  patients with early treatment failure receiving autoHCT soon after treatment failure (≤1 year of ETF; n=123) had higher five year OS than those without autoHCT (73% vs 60%, p=0.05)	R: No.  B: No.  I: No information provided.  F: No information provided.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							early use of autoHCT was associated with significantly reduced mortality (HR=0.63, 95%CI:0.42-0.94,p=0.02)	
[157]	Phase 1b/2 trial	N=60 in phase 2.  Arm 1: N=11 Arm 2: N=23 Arm 3: N=26	Arm 1: <b>Dulanermin</b> 8mg/kg IV on days 1-5 of a 21 day cycle (4 cycles in total).  Arm 2: <b>Rituximab</b> 375mg/m2 IV weekly for eight courses.  Arm 3: <b>Dulanermin</b> 8mg/kg IV on days 1-5 of a 21 day cycle (4 cycles in total) + rituximab 375mg/m2 IV weekly for eight courses.	Patients with follicular lymphoma (stage 1-3a) for phase 2.	Not reported.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response</li> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• Safety</li> </ul>	N=60 FL pts  Objective responses: Arm 1: 9.1% Arm 2: 63.6% Arm 3: 64%  Median OS: could not be calculated (low number of events)  Median PFS	R: Yes.  B: No, open label trial.  Safety analysis based on ITT principle.  The study was sponsored by Genentech Inc. and collaborated by Amgen.  "The Sponsor terminated the study on 5 May 2010, prior to the completion of the 36-month follow-up (FU) period, based on the primary analysis results. All patients were off-study or in survival FU (the treatment period was completed)."

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[158, 159]	RCT	N=676 Arm 1: N=336 Arm 2: N=340	Arm 1: <b>Bortezomib</b> 1.6mg/m <sup>2</sup> on days 1,8,15, and 22 of a 35- day cycle + 4 doses of <b>rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> once a week on days 1,8,15, and 22 of cycle 1 and in combination with a single dose of rituximab on day 1 of cycles 2 to 5.  Arm 2: <b>Rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> once a week on days 1,8,15, and 22 of cycle 1 and in combination with a single dose of	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma. The patients' lymphomas were either rituximab- naïve or rituximab- sensitive.	Median follow-up was 33.9 months.	Progression-free survival  Treatment response (ORR, CRR, PRR)  Overall survival Safety  • Health status	Median PFS: Arm 1: 12.8 months Arm 2: 11 months HR: 0.82, 95% CI: 0.68 to 0.99, P=0.039  Median time to progression Arm 1: 13.3 months Arm 2: 11.3 months HR: 0.81, 95% CI: 0.67 to 0.98, P=0.027  Median time to next treatment Arm 1: 23 months Arm 2: 17.7 months HR: 0.80, 95% CI: 0.66 to 0.97, P=0.024  Median overall survival Arm 1: not reached. Arm 2: not reached. HR: 0.97, 95% CI: 0.71 to 1.33, p=0.854  Treatment response: ORR Arm 1: 63% Arm 2: 49% Odds ratio: 0.57, 95% CI: 0.42 to 0.78	R: Yes.  B: No, open label trial.  Efficacy analysis based in part (PFS) on the ITT principle.  The study was funded by Johnson&Johnson and Millennium Pharmaceuticals Inc.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			rituximab on day 1 of cycles 2 to 5.					
[160]	Retrospec tive case series	N=79	Patients received <b>idelalisib</b> 150mg b.d.	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma.	The median follow-up was 6.1 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (ORR, CRR)</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> </ul>	ORR: 57% CRR: 15% Median PFS: 7.1 months. Median OS: not reached.	R: No. B: No. I: No information provided. F: The authors stated that there was no relevant funding source.
[161] GLSG	RCT	N=147 (N=105 patients had follicular lymphom a)	Induction therapy was either R-FCM or FCM regimen.  Dosages were as follows: rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV daily, fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> IV on days 1 to 3, cyclophoshami de 200 mg/m <sup>2</sup> IV on days 1 to 3 and	Patients with relapsed or refractory indolent NHL including follicular lymphoma and mantle cell lymphoma.	Median follow- up: 26 months	Response rates (OR, CR, PR)  (Overall survival, Treatment response, Safety – results in table 1.4 “Rituximab maintenance”)	<b>FL-pts only:</b> <b>ORR:</b> 95% versus 71% (P =0.01) <b>CR:</b> 41% vs. 23% <b>PR:</b> 54% vs. 48% Pts with initial therapy with R- FCM: significant prolongation of response duration by R maintenance compared with that by observation only was observed, with the median not being reached in this evaluation, compared with an estimated median of 26	R: Yes. B: No, open-label trial. All patients were included in ITT analysis. This work was supported in part by a grant by Deutsche Krebshilfe (T14/96/Hi 1, project no. 70- 2208-Hi 2) and by the Competence Network Malignant Lymphoma

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			mitoxantrone 8 mg/m <sup>2</sup> IV on day 1. Treatment cycles were repeated every 4 weeks for a total of 4 cycles.  (for maintenance see table 1.4)				months, respectively (P = 0.035)  (further results in table 1.4 Rituximab maintenance)	supported by the German Ministry for Research and Technology.  “A number of patients (195) were randomized for R-maintenance versus no further treatment, and randomization was stopped in May 2005 after the respective statistical test showed a significant advantage for the R-maintenance arm.”
[162]	RCT	-	Arm 1: <b>BR-CHOP+Ibrutinib</b> or <b>R-CHOP+Ibrutinib</b> : 560 mg (4*140 mg) ibrutinib PO once daily, continuously starting on cycle 1, day 1 +	Patients with relapsed/refractory indolent NHL including follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. All patients had at least one prior therapy with a CD20 antibody and chemotherapy.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Overall response rate</li> <li>• Complete response rate</li> <li>• Duration of response</li> </ul>	No results provided, yet.	The SELENE trial is still enrolling patients. The authors have not published any preliminary results.  R: Yes.  B: Yes, double blinded trial.



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>Bendamustine 90mg/m<sup>2</sup> IV on days 1 to 2 of cycles 1 to 6. + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1 of cycles 1 to 6.</p> <p>CHOP: (Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously on day 1 of cycles 1 to 6, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> administered intravenously on day 1 of cycles 1 to 6, vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> (maximum total 2 mg) administered intravenously on day 1 of</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety</li> </ul>		<p>I: Not reported.</p> <p>Study is sponsored by Janssen Research &amp; Development, LLC</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>Cycles 1 to 6, prednisone 100 mg administered orally on days 1 to 5 of Cycles 1 to 6)</p> <p>Drug: Placebo</p> <p><b>Placebo (4 capsules) matched to ibrutinib</b> administered orally once daily, continuously starting on Cycle 1, Day 1.</p> <p>Arm 2: <b>BR-CHOP+Placebo or R-CHOP+Placebo: Bendamustine</b> 90mg/m<sup>2</sup> IV on days 1 to 2 of cycles 1 to 6. + rituximab 375</p>					

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			mg/m <sup>2</sup> IV on day 1 of cycles 1 to 6.  CHOP: (Cyclophospha mide 750 mg/m <sup>2</sup> administered intravenously on day 1 of cycles 1 to 6, doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> administered intravenously on day 1 of cycles 1 to 6, vincristine 1.4 mg/m <sup>2</sup> (maximum total 2 mg) administered intravenously on day 1 of Cycles 1 to 6, prednisone 100 mg administered orally on says 1					

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			to 5 of Cycles 1 to 6) + Placebo Placebo (4 capsules) matched to ibrutinib administered orally once daily, continuously starting on cycle 1, day 1.					
[124]	RCT	N=349	Arm A: Mitumprotimut-T/ GM-CSF (n=174) Arm B: Placebo / GM-CSF (n=175)  (after Rituximab)	Eligibility criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically confirmed CD20+ follicular lymphoma (<b>treatment naïve or relapsed/refractory</b>), WHO grade 1 to 3</li> <li>• Pts. Aged &gt;=18</li> <li>• ECOG performance status of 0 to 1</li> </ul> Characteristics of included pts.:	Not reported  (Pts. assessment and enrollment between July 2004 and January 2006 – Assessment of	Primary (efficacy) endpoint: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TTP (measured from date from date of assignment to the date of first documentation of PD)</li> </ul> Secondary endpoints: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> </ul>	PD (as of March 2008) <ul style="list-style-type: none"> <li>• 215 assigned pts. (62%)</li> <li>• A: 113 pts.</li> <li>• B: 102 pts.</li> </ul> Median TTP <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 9.0 months (95% CI 6.2 to 12.5)</li> <li>• B: 12.6 months (95% CI 10.7 to 20.8)</li> <li>• A:B HR: 1.384 (95% CI 1.053 to 1.819, p= 0.19)</li> </ul>	R: “Random assignment occurred regardless of successful production of mitumprotimut-T and was performed centrally on a 1:1 schedule using balanced blocks of four, with stratification by prior treatment (treatment-naïve v relapsed/refractory disease) and response

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow-up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median age: 54 years; A: 55.8 years (range 22-86); B: 53.0 years (range 21-81)</li> <li>• Treatment naïve: 79%; A: 79%; B: 79%</li> </ul> <p>Stage III/IV disease: 86%</p>	<p>PD/ efficacy analysis in March 2008)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RRI (pts. with SD or a PR after rituximab whose response subsequently improved to a PR or CR)</li> <li>• Duration of response</li> <li>• Safety</li> <li>•</li> </ul>	<p><b>Median TTP in treatment naïve pts.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 11.9 months (95% CI 8.4 to 17.1)</li> <li>• B: 17.2 months (95% CI 11.0 to 25.0)</li> </ul> <p>• A:B HR: 1.196 (95% CI 1.053 to 1.819, p=0.258)</p> <p>Median TTP of pts. achieving CR or PR (n=205):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 18.8 months (95% CI 12.5 to 27.2)</li> <li>• B: 25.4 months (95% CI 21.0 to undetermined)</li> </ul> <p>• A:B HR: 1.352 (p=0.142)</p> <p>Median TTP of pts. achieving SD after rituximab (n=144):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A: 6.4 months (95% CI 4.5 to 73)</li> <li>• B: 6.3 months (95% CI 5.8 to 8.8)</li> </ul> <p>• A:B HR: 1.412 (p=0.68)</p>	<p>to rituximab therapy (CR/PR v SD)."</p> <p>B: "To ensure the integrity of treatment blinding, study drug and placebo prepared at Favrilie were sent to an independent distributor that shipped the appropriate vials to clinical sites."</p> <p>I: "The intent-to-treat population consisted of all randomly assigned patients."</p> <p>Supported and sponsored by Favrilie, Inc.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							“Toxicity was similar in the two arms; 76% of adverse events were mild or moderate, and 94% of patients had injection site reactions.”	
[163]	Single- arm trial	N=72 (with follicular lymphom a); correspo nd to 58% of participa nts	<b>Idealisib</b>  150mg twice a day	Histologic types included follicular lymphoma grade 1, 2, or 3a; small lymphocytic lymphoma; splenic, nodal, or extranodal marginal-zone lymphoma; or lymphoplasmacytic lymphoma with or without Waldenström's macroglobulinemia.  All patients had at least two prior systemic therapies for indolent non- Hodgkin's lymphoma with rituximab and alkylating agent.	Median follow- up: 9.7 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR (CR &amp;PR)</li> <li>• Time to response</li> <li>• Duration of response</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• AE</li> <li>• SAE</li> </ul>	ORR only FL (58% of patients): 0.54 (0.42-0.66)  Overall ORR: 0.57 (0.48-0.66)  Overall AE*: 103  Overall SAE*: 68  *FL not reported separately	R: No  B: No, open label trial.  I: No information provided.  F: Sponsored by Gilead Sciences
[164]	Phase II DAWN study	N=110	Ibrutinib for a median duration of 7.0 months (range, 1 to 37 months)	Chemo-immunotherapy (with CD20 AB) relapsed/refractory  >18 yrs, grad 1,2,3a nontransformed FL	27.7 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR (independent review committee- assessed –CR+PR)</li> <li>• Exploratory analyses of T-cell</li> </ul>	ORR: 20.9% (95% CI 13.7- 29.7%) “which did not meet the 18% lower-bound threshold for the primary end point”	R: no  B: no

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			at a mean daily dose of 539 mg (standard deviation, 40.6 mg) until progression	Two or more prior lines of therapy (median 3 prior lines) Median age 61.5yrs		subsets in peripheral blood and cytokines/chemokines	<p>CR: 11% (95% CI 5.8-18.3%)</p> <p>Median duration of response: 19.4 months</p> <p>Median PFS: 4.6 months (95% CI 2.8-5.5 months)</p> <p>30-months PFS: 11% (95% CI 0.05-0.18%)</p> <p>Median OS: not reached after 27.7 months</p> <p>12-months OS: 78% (95% CI 0.69-0.85%)</p> <p>30-months OS: 61% (95% CI 0.51-0.70)</p> <p>Lymphoma symptoms resolved in 67% (Symptom resolution lasted a median of 10.4 months (95% CI, 6.5 months to not estimable)</p> <p>AEs: 107 pts (97%) Most common AEs: diarrhea, fatigue, cough, muscle spasms</p> <p>SAE: 48.2% (53 pts), most common: pneumonia and</p>	F: Supported by Janssen Research & Development.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							pyrexia; 8 pts died during study, 3 because of AEs	
[165]	Phase 2 trial	N=81 Of these, 72 patients had follicular lymphoma.	Patients received <b>Inotuzumab ozogamicin</b> 1.8mg/m <sup>2</sup> (28 days cycle, total of 6 cycles).	Patients with relapsed/refractory indolent NHL including follicular lymphoma, mantle-cell lymphoma or small lymphocytic lymphoma. All of these patients had at least 2 prior anti-cancer therapies.	All patients were followed-up for 2 years.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (ORR, CRR, duration of response)</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Safety</li> </ul>	<p>The following results were taken from the subgroup of patients with follicular lymphoma.</p> <p>Treatment response:</p> <p>ORR: 71%</p> <p>CRR: 38%</p> <p>Median PFS: 14.7 months</p> <p>Median OS: not reached.</p> <p>most common all-causality treatment-emergent AEs included thrombocytopenia [74% (Grade ≥3, 56%)], neutropenia [56% (36%)], nausea [48% (5%)]; fatigue [48% (2%)], increased AST [43% (2%)], leucopenia [36% (12%)] and lymphopenia [35% (14%)]</p>	<p>R: No.</p> <p>B: No.</p> <p>I: No information provided.</p> <p>The study was supported by Pfizer Inc..</p> <p>72/81 patients had follicular lymphoma.</p>
[166, 167]	Phase 2 trial	N=60 patients Arm 1: N=29	Arm 1: <b>Rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> IV every week for 4 weeks and	All patients had follicular lymphoma and 1 or 2 prior chemotherapies. Previous treatment with rituximab was permitted,	Median follow-up: 34 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Response rate</li> </ul>	<p>Progression-free survival: HR: 0.40; 95% CI, 0.10-0.71; P= 0.007)</p>	<p>R: Yes.</p> <p>B: Not reported.</p>



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		Arm 2: N=31	<p><b>bevacizumab</b> 10mg/kg IV on days 3 and 15. Patients with stable disease or treatment response continued therapy with 4 additional doses of rituximab (month 3, 5, 7 and 9) and 16 dosages of bevacizumab (every 2 weeks).</p> <p>Arm 2: <b>Rituximab</b> 375mg/m<sup>2</sup> IV every week for 4 weeks. Patients with stable disease or treatment response continued therapy with 4 additional</p>	but patients with previous bevacizumab treatment were excluded.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> <li>• Toxicity</li> </ul>	<p>Median PFS: Arm 1: 20.7 months Arm 2: 10.4 months</p> <p>Overall response rate: Arm 1: 48%, 95% CI: 29 to 67 Arm 2: 42%, 95% CI: 25 to 61 P=0.80</p> <p>Overall survival: HR: 0.40; 95% CI, 0.15-1.05; P= 0.055</p> <p>Median survival: Arm 1: Not reached. Arm 2: 48 months.</p> <p>Toxicity: Patients requiring hospitalization: Arm 1: 14% Arm 2: 3% HR, 0.40; 95% CI, 0.15-1.05; P= .055</p>	<p>All patients were included in ITT analysis</p> <p>Study was supported in part by grant from Genentech, Inc.</p> <p>The trial was prematurely closed because of slow accrual. Initially, 90 participants were planned to be randomized.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			doses of rituximab (month 3, 5, 7 and 9)					
[168]	Retrospective case series	N=30  reduced-intensity conditioning RIC: N=17  myeloablative conditioning MAC: N=13	RIC: a) Fludarabine either 125–180 mg/m <sup>2</sup> plus busulfan 16 mg/kg oral or 6.4 mg/kg intravenous with or without low-dose TBI (2–4 Gy) or b) Fludarabine 125–180 mg/m <sup>2</sup> and melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> intravenous with or without low-dose TBI (2–4 Gy) or	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma, who underwent allogeneic stem cell transplantation.  All patients had a chemotherapy including rituximab prior to allogeneic stem cell transplantation.  Patients were then treated by either myeloablative conditioning therapy (MAC) or reduced-intensity conditioning therapy (RIC)	Median follow-up was 21.4 months (all patients) and 57.1 months for survivors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Graft versus host disease</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> </ul>	2-year PFS: 46.7% 2-year OS: -RIC: 47.1% -MAC: 46.2%	R: No. B: No I: No information provided. The study was supported, in part, by a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology in Japan (23390254 & 24659462 to T.M.).

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[169]	RCT	N=46	c) other regimens. MAC: a) Busulfan 12.8mg/kg and cyclophosphamide 120mg/kg b) Busulfan 16mg/kg and melphalan 200mg/m <sup>2</sup> IV c) Total body radiation (12Gy9 and cyclophosphamide 120mg/kg d) Etoposide or thiopeta + either total body radiation or cyclophosphamide	Patients with relapsed or refractory, indolent B-cell	Not reported.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Accomplishment rate of chemotherapy</li> </ul>	ORR: Arm 1: 83% Arm 2: 77%	R: Yes.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		Arm 1: N=24  Arm 2: N=22	on days 1 and 15 every 4 weeks (maximum of 7 cycles).  Arm 2: <b>Bendamustine</b> 120mg/m <sup>2</sup> IV on days 1 and 2 every 3 weeks (maximum of 7 cycles).	NHL or mantle cell lymphoma.  Prior therapy with bendamustine was not permitted.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (CRR, ORR)</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Safety</li> </ul>	CRR: Arm 1: 46% Arm 2: 50%  Median PFS: Arm 1: 21 months Arm 2: 15.5 months  15-month OS rate: Arm 1: 89.2% Arm 2: 88.9%	B: No sufficient information provided.  All patients were included in ITT analysis  F: No funding source reported.  The study was terminated after the provisional duration of the study protocol.
[170]	Retrospec- tive analysis	N=162  Arm 1: N=113  Arm 2: N=49	Patients were divided into two groups:  1) patients with progressive disease within the first 24 months (POD24) after first-line therapy: Arm 1.  2) patients without POD24: Arm 2.	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma, who have been previously randomized in the GLSG1996 (MCP versus CHOP) and the GLSG2000 trial (CHOP versus R-CHOP) for first-line treatment. Patients had not received ASCT.	Median follow-up was 9.4 years.	Progression-free survival  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> </ul>	<b>PFS:</b> Arm 1: 35% Arm 2: 53% P=0.04  <b>OS:</b> Arm 1: 60% Arm 2: 83% P=0.02  Among patients with Arm 1:  <b>PFS (ASCT vs. rituximab):</b> HR: 0.36, 95% CI 0.22 to 0.59, p<0.0001	R: No.  B: No.  I: Analysis was carried out according to the ITT principles.  F: No information provided.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			Patients in both arms were treated with ASCT, rituximab or a combination of both.				OS (ASCT vs. rituximab): HR: 0.50, 95% CI: 0.3 to 0.83, p=0.006	
[171]	Retrospec- tive case series	N=518 Auto- HCT: N=250 Allo-HCT: N=268	Patients underwent either a) First autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HCT) b) First reduced intensity/nonm- yeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (Allo-HCT)	Patients with relapsed/refractory grade 1 or 2 follicular lymphoma undergoing first autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto- HCT) Or first reduced intensity/nonmyeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (Allo-HCT)	Median follow-up was 61 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-relapse mortality</li> <li>• Disease progression</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Secondary malignancies</li> </ul>	<p>Non-relapse mortality</p> <p>At 5-years:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-HCT: 5%</li> <li>• Allo-HCT: 26%</li> <li>• P&lt;0.001</li> </ul> <p>Probability of disease progression:</p> <p>At 5-years:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-HCT: 54%</li> <li>• Allo-HCT: 20%</li> <li>• P&lt;0.001</li> </ul> <p>5-year PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auto-HCT: 41%</li> <li>• Allo-HCT: 58%</li> </ul>	<p>R: No.</p> <p>B: No.</p> <p>I: No.</p> <p>F: „The CIBMTR is supported by Public Health Service grant/cooperative agreement U24-CA076518 from the National Cancer Institute (NCI), the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); a grant/cooperative agreement 5U10HL069294 from</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• P&lt;0.001</li> <li>5-year OS</li> <li>• Auto-HCT: 74%</li> <li>• Allo-HCT: 65%</li> <li>P=0.05</li> <li>GVHD incidence</li> <li>• at day 100: 28%</li> <li>• at 5 years: 60%</li> <li>Secondary malignancies: at 5 years:</li> <li>• Auto-HCT: 5%</li> <li>• Allo-HCT: 8%</li> <li>• P=0.22</li> </ul>	NHLBI and NCI; a contract HSH250201200016 C with Health Resources and Services Administration (HRSA/DHHS); 2 grants N00014-13-1-0039 and N00014-14-1-0028 from the Office of Naval Research; and grants from *Actinium Pharmaceuticals; Allos Therapeutics, Inc.; *Amgen, Inc.; anonymous donation to the Medical College of Wisconsin; Ariad; Be the Match Foundation; *Blue Cross and Blue Shield Association; *Celgene Corporation; Chimerix, Inc.; Fred Hutchinson Cancer Research Center; Fresenius-Biotech North America, Inc.;

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
								*Gamida Cell Teva Joint Venture Ltd.; Genentech, Inc.;*Gentium SpA; Genzyme Corporation; IaxoSmithKline; Health Research, Inc. Roswell Park Cancer Institute; HistoGenetics, Inc.; Incyte Corporation; Jeff Gordon Children’s Foundation; Kiadis Pharma; The Leukemia & Lymphoma Society; Medac GmbH; The Medical College of Wisconsin; Merck & Co, Inc.; Millennium: The Takeda Oncology Co.; *Milliman USA, Inc.; *Miltenyi Biotec, Inc.; National Marrow Donor Program; Onyx Pharmaceuticals; Optum Healthcare Solutions, Inc.; Osiris Therapeutics, Inc.;

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
								Otsuka America Pharmaceutical, Inc.; Perkin Elmer, Inc.; *Remedy Informatics; *Sanofi US; Seattle Genetics; Sigma-Tau pharmaceuticals; Soligenix, Inc.; St. Baldrick’s Foundation; StemCyte, A Global Cord Blood Therapeutics Co.; Stemsoft Software, Inc.; Swedish Orphan Biovitrum; *Tarix Pharmaceuticals; *TerumoBCT; *Teva Neuroscience, Inc.; *THERAKOS, Inc.; University of Minnesota; University of Utah; and *Wellpoint, Inc. The views expressed in this article do not reflect the official policy or position of the National Institute of Health, the



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[172]	Retrospec- tive case series	N=197 Auto- HCT: N=136  Allo-HCT: N=61	Patients underwent either  a) First autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HCT)  b) First reduced intensity/nonm- yeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (Allo-HCT)	Patients with relapsed/refractory grade 3 follicular lymphoma undergoing first autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto- HCT)  Or first reduced intensity/nonmyeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (Allo-HCT)	Median follow-up was 57 months (auto- HCT) and 59 months (allo- HCT).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-relapse mortality</li> <li>• Disease progression</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Secondary malignancies</li> </ul>	Non-relapse mortality At 5-years: -Auto-HCT: 4% -Allo-HCT: 27% P<0.001 Probability of disease progression: At 5-years: -Auto-HCT: 61% -Allo-HCT: 20% P<0.001 5-year PFS: -Auto-HCT: 41% -Allo-HCT: 58%	Department of the Navy, the Department of Defense, Health Resources and Services Administration or any other agency of the US Government.“  R: No. B: No. I: No. F: „The CIBMTR is supported by Public Health Service grant/ cooperative agreement U24- CA076518 from the National Cancer Institute (NCI), the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); a grant/cooperative agreement

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>P&lt;0.001</p> <p>5-year OS</p> <p>-Auto-HCT: 59%</p> <p>-Allo-HCT: 54%</p> <p>P=0.70</p> <p>GVHD incidence</p> <p>-at day 100: 25%</p> <p>-at 5 years: 55%</p> <p>Secondary malignancies:</p> <p>-at 5 years:</p> <p>-Auto-HCT: 9%</p> <p>-Allo-HCT: 8%</p> <p>P=0.53</p>	<p>SU10HL069294 from NHLBI and NCI; a contract HHS250201200016 C with Health Resources and Services Administration (HRSA/DHHS); 2 grants N00014-13-1-0039 and N00014-14-1-0028 from the Office of Naval Research; and grants from *Actinium Pharmaceuticals; Allos Therapeutics, Inc.; *Amgen, Inc.; anonymous donation to the Medical College of Wisconsin; Ariad; Be the Match Foundation; *Blue Cross and Blue Shield Association; *Celgene Corporation; Chimerix, Inc.; Fred Hutchinson Cancer Research Center; Fresenius-Biotech</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
								North America, Inc.; *Gamida Cell Teva Joint Venture Ltd.; Genentech, Inc.;*Gentium SpA; Genzyme Corporation; GlaxoSmithKline; Health Research, Inc. Roswell Park Cancer Institute; HistoGenetics, Inc.; Incyte Corporation; Jeff Gordon Children’s Foundation; Kiadis Pharma; The Leukemia & Lymphoma Society; Medac GmbH; The Medical College of Wisconsin; Merck & Co, Inc.; Millennium: The Takeda Oncology Co.; *Milliman USA, Inc.; *Miltenyi Biotec, Inc.; National Marrow Donor Program; Onyx Pharmaceuticals; Optum Healthcare Solutions, Inc.; Osiris

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
								Therapeutics, Inc.; Otsuka America Pharmaceutical, Inc.; Perkin Elmer, Inc.; *Remedy Informatics; *Sanofi US; Seattle Genetics; Sigma-Tau Pharmaceuticals; Soligenix, Inc.; St. Baldrick’s Foundation; StemCyte, A Global Cord Blood Therapeutics Co.; Stemsoft Software, Inc.; Swedish Orphan Biovitrum; *Tarix Pharmaceuticals; *TerumoBCT; *Teva Neuroscience, Inc.; *THERAKOS, Inc.; University of Minnesota; University of Utah; and *Wellpoint, Inc. The views expressed in this article do not reflect the official policy or position of the National Institute of Health, the

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[173]	Phase 2 trial	N=62	Patients were treated by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on day 0. Condition regimen was as follows:  Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> on day -13, rituximab 1000 mg/m <sup>2</sup> on days -6, +1, and +8, fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> on days -5 to -3 Cyclophospham	Patients with follicular lymphoma who underwent prior chemotherapy or autologous hematopoietic stem cell transplantation. Patients in first or subsequent partial remission or second/subsequent complete remission were enrolled.	Median follow-up was 47 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progression-free survival</li> <li>Overall survival</li> <li>Disease progression</li> <li>Treatment response</li> <li>Safety <ul style="list-style-type: none"> <li>Quality of life</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-year PFS: 73%</li> <li>2-year OS: 84%</li> <li>3-year OS: 82%</li> <li>Cumulative incidence of progression/relapse: <ul style="list-style-type: none"> <li>-at 3 years: 13%</li> </ul> </li> <li>Cumulative incidence of GVHD: <ul style="list-style-type: none"> <li>at 100 days: 27%</li> </ul> </li> <li>Non-relapse mortality: <ul style="list-style-type: none"> <li>at 3 years: 16%</li> </ul> </li> <li>50 patients experienced at least 1 grade 3 to 5 toxicity during the first 2 years</li> </ul> <p>SF-36 instrument showed no statistically significant</p>	<p>R: No. B: No.</p> <p>F: The study was supported by the National Heart, Lung and Blood Institute and the National Cancer Institute through the National Institutes of Health Grant U10HL069294; Eastern Cooperative Oncology Group grants CA180820, CA180853, and CA180799; and Southwest Oncology Group NCTN grant U10 CA180888.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			ide 750 mg/m <sup>2</sup> on days -5, -4, - 3 GVHD prophylaxis included tacrolimus and methotrexate				difference in SF-36 score between the baseline and 2-year time points except that the raw SF-36 "health transition" item did show improvement from a mean score of 3 at baseline to 2 at 2 years	
[174]	Retrospec tive case series	N=175 CHVP-I: 105 R-CHVP-I: N= 70	CHVP-I vs. R- CHVP-I  ASCT vs. non- transplanted	<b>Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma</b> after induction and consolidation therapy with either CHVP-I oder R-CHVP- I.  Moreover, patients were analyzed according to treatment with or without autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT).  CHVP-I: Cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, prednisolone + interferon- alpha2a over 18 months. R.CHVP-I: Rituximab (6 infusions) + cyclophosphamide,	Median follow-up was 31 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> <li>• Event-free survival</li> </ul>	Patients with and without ASCT, Rituximab naive <b>EFS</b> at 3 years ASCT: 73% (95%CI 56- 84%) No-ASCT: 39% (95%CI 29-50%) P=0.002  <b>OS</b> at 3 years: ASCT: 92% (95%CI 78-97%) No-ASCT: 63% (95%CI 51-72%) P=0.0003	R: Patients were initially randomized, but not for the current trial  B: No information provided.  I: No information provided.  F: No information provided.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
				doxorubicin, etoposide, prednisolone + interferon- alpha2a over 18 months.				
[175, 176]	RCT	/	<p>Arm1: <b>Rituximab</b> 375mg/m<sup>2</sup> IV every week in Cycle 1 (Days 1, 8, 15 and 22) on Day 1 of every 28 day cycle from Cycles 2 to 5 and lenalidomide 20mg PO on Days 1 to 21 every 28 days up to 12 cycles</p> <p>Arm2: <b>Rituximab</b> 375mg/m<sup>2</sup> IV every week in Cycle 1 (Days 1, 8, 15 and 22) on Day 1 of</p>	All participants suffered from relapsed/refractory indolent NHL including follicular lymphoma or marginal zone lymphoma.	/	<p>Progression-free survival</p> <p>Complete response rate</p> <p>Overall survival</p> <p>Overall response rate</p> <p>Safety</p> <p>Time to next treatment</p>	/	<p>The AUGMENT trial is still enrolling patients. The authors have not published any preliminary results.</p> <p>R: Yes.</p> <p>B: Yes.</p> <p>I: Not reported.</p> <p>Study is currently sponsored by Celgene.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			every 28 day cycle from Cycles 2 to 5 and placebo PO on Days 1 to 21 every 28 days up to 12 cycles					
[177] CALGB	RCT	N=91	Arm A: Lenalidomide  Arm B: Lenalidomide+R ituximab	median age was 63 yrs (range, 34 to 89 years)  Overall median TTP since last rituximab dose in this population with relapsed, nonrefractory FL was 1.4 years (range, 0.5 to 9.5 years); the median TTPs were 1.6 and 1.3 years in the lenalidomide-alone and LR arms, respectively	2.5 yrs	ORR, CR  Safety  TTP	full treatment course was completed in 36% of pts in Arm A and 63% of pts in Arm B, with the difference caused by more progressions or nonresponders in the Arm A.  Safety: Arm A vs Arm B: grade 3 to 4 AEs occurred in 58% and 53% of patients, with 9% and 11% of patients experiencing grade 4 toxicity, respectively; neutropenia (16% v 20%, respectively), fatigue (9% v 13%, respectively), and thrombosis (16% [n = 7] v 4% [n = 2], respectively; P =0.157).  ORR was 53% Arm A (20% CR) and 76% Arm B (39% CR)	R: yes B: N/A I: N/A F: Potential conflicts of interests of authors disclosed, some received research fundings from Genentech



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							OS was similar in the two arms and was 4.5 years for Arm A and not reached in Arm B (P=0.149)	
[178]	Phase 1 trial	N=81  Of these, 10 patients had follicular lymphoma	<b>Nivolumab</b> 1 or 3 mg/kg IV at weeks 1 and 4 and then every 2 weeks for a total of 2 years.	Patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, NHL or multiple myeloma. Patients with autologous or allogeneic SCT were excluded.	Median follow-up was 91.4 weeks for patients with FL.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety</li> <li>• Genetic alteration of PD-L1 and PD-L2</li> <li>• Treatment response (ORR, CRR, duration of response)</li> <li>• Progression-free survival</li> </ul>	<p>Adverse events were not separately reported for patients with follicular lymphoma.</p> <p>Treatment response (FL patients)</p> <p>-ORR: 40%</p> <p>-CRR: 10%</p> <p>Median PFS: not reached.</p>	<p>R: No.</p> <p>B: No.</p> <p>I: Safety and biomarker analyses based on ITT principles.</p> <p>The study was sponsored by Bristol-Myers Squibb.</p> <p>Only 10/81 patients had follicular lymphoma.</p>
[179]	Retrospective case series	N=44  Auto-HCT: N=22  Allo-HCT: N=22	Patients underwent either  a) First autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HCT)	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who underwent first autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HCT)  Or	Median follow-up was 60 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Event-free survival</li> <li>• Overall survival</li> </ul>	<p><b>EFS</b></p> <p>-at 3 years:</p> <p>Auto-HCT: 64%</p> <p>Allo-HCT: 81%</p> <p><b>OS</b></p> <p>-at 3 years:</p> <p>Auto-HCT: 70%</p>	<p>R: No</p> <p>B: Not reported.</p> <p>I: Not reported.</p> <p>F: None reported.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			b) First allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (Allo-HCT)	first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (Allo-HCT)			• Allo-HCT: 81%	
[180]	Retrospective case series	N=60 <b>First-line ASCT: N=18</b> <b>Second-line ASCT: N=34</b> <b>≥Third-line ASCT: N=8</b>	First-line ASCT Second-line ASCT ≥Third-line ASCT	Patients with high-dose chemotherapy for treatment of follicular lymphoma. All patients were subsequently treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation.	Median follow-up was 5.7 years after ASCT.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Progression-free survival</li> <li>Freedom from progression</li> <li>Minimal-residual disease</li> <li>Non-relapse mortality</li> </ul> Secondary malignancies	<b>Median OS:</b> not reached. <b>10-year OS:</b> 53% (total) <ul style="list-style-type: none"> <li>First line ASCT: 79%</li> <li>Second line ASCT: 41%</li> <li>≥Third-line ASCT: 47%</li> </ul> P=0.067 <b>Median PFS:</b> 68 months. <b>10-year PFS:</b> 40% (total) <ul style="list-style-type: none"> <li>First line ASCT: 57%</li> <li>Second line ASCT: 35%</li> <li>≥Third-line ASCT: 17%</li> </ul>	R: No. B: No information provided. I: No information provided. F: No information provided.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[181]	Single- arm trial	N=72 with follicular lymphom a	Idelalisib 150mg twice daily.	Patients with relapsed indolent NHL including small lymphocytic lymphoma, marginal zone lymphoma, lymphoplasmocytic lymphoma or follicular lymphoma. All patients had a previous treatment with rituximab and alkylating agent.	Median follow-up was 8.1 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment response (ORR, CRR, PRR)</li> </ul>	ORR: 54%, 95% CI: 42 to 66%  CRR: 8%  PRR: 46%	R: No  B: No, open label trial.  I: No information provided.  F: No information provided.
[182]	Consensu s project EBMT	Due to lack of RCTs - expert panel consensu s meeting	/	/	/	Statements on hematopoietic stem cell tansplantation in FL in Europe	8 statements, agreement reached:  HDT-ASCR is not an appropriate treatment option to consolidate first remission in patients with FL responding to immuno- chemotherapy, outside the setting of clinical trials.  In patients in first relapse with chemo-sensitive disease HDT- ASCR is an appropriate treatment option to consolidate remission.  Remission consolidation with HDT-ASCR is an appropriate treatment option in 1st relapse	Expert panel consensus decisions  The participants rated every statement using a 9-point scale from 1-3 ('disagree': 1, trongly; 2, disagree; 3, moderately) to 7-9 ( 'agree': 7, moderately; 8, agree; 9, strongly); scores of 4-6 corresponded to 'neither agree nor disagree'

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>in patients with a short response duration (&lt;3 years) after immuno-chemotherapy.</p> <p>Remission consolidation with HDT-ASCR is an appropriate treatment option in 1st relapse in patients with high-risk FLIPI at relapse.</p> <p>Remission consolidation with HDT-ASCR is an appropriate treatment option in 1st relapse in patients previously treated with rituximab.</p> <p>(only partial consensus)</p> <p>Remission consolidation with HDT-ASCR is an appropriate treatment option in patients in second or subsequent relapses with chemo-sensitive disease.</p> <p>Allogeneic transplantation should be considered in patients with relapse after HDT-ASCR.</p> <p>Reduced-intensity/ non-myeloablative conditioning regimens are generally more</p>	

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>appropriate in patients receiving an allogeneic transplant.</p> <p>In FL, the available biological and genetic risk factors are not sufficient to guide treatment decisions. Treatment decisions including the indication for HDT-ASCR and allogeneic transplantation are mainly guided by the clinical course.</p>	
[183]	Phase 2 trial	N=121 Arm 1: N=63 Arm 2: 58	<p>Arm 1: <b>Rituximab</b> 375 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1 of each cycle + <b>pinatuzumab</b> 2.4mg/kg IV on day 2 of the first 2 cycles and on day 1 one the following cycles.</p> <p>Arm 2: <b>rituximab</b> 375 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1 of each</p>	Patients with refractory NHL including follicular lymphoma and diffuse large B cell lymphoma.	Follow-up was insufficient for patients with follicular lymphoma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety</li> <li>• Treatment response (CRR, ORR, PRR)</li> <li>• Duration of response</li> <li>• Proportion of patients with anti-treatment antibodies</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Progression-free survival</li> </ul>	<p>Progression-free survival: Not provided due to insufficient follow-up.</p> <p>Overall response rate: Arm 1: 62% Arm 2: 70%</p> <p>Complete response rate: Arm 1: 10% Arm 2: 40%</p>	<p>R: Yes.</p> <p>B: No, open label trial.</p> <p>I: Not reported.</p> <p>Study was sponsored by Genentech, Inc.</p> <p>The follow-up period was insufficient for patients with follicular lymphoma. The authors did not provide data for every preliminary defined outcome.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			cycle + <b>polatuzumab</b> 2.4mg/kg IV on day 2 of the first 2 cycles and on day 1 one the following cycles.					
[184]	Retrospec- tive case series	N=171 Arm 1: N=117 Arm 2: N=54	Arm 1: Auto- BEAM Patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation Arm 2: Allo- BEAM Patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Patients with chemosensitive follicular lymphoma following salvage treatment .  Patients underwent BEAM chemotherapy and either autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	Median follow-up was 6.5 years.  Arm 1: 5.5 years Arm 2: 7.7 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> <li>• Disease-free survival</li> <li>• Cumulative incidence of relapse</li> <li>• Transplantation-related mortality</li> <li>• Secondary malignancies</li> <li>• Non.-relapse mortality</li> </ul>	Overall survival (p=0.506) -at 2 years Auto-BEAM: 78.7% Allo-BEAM: 68.5% -at 5 years Auto-BEAM: 62.9% Allo-BEAM: 66.6% -at 10 years Auto-BEAM: 48.3% Allo-BEAM: 64.4% Disease-free survival (p=0.785) -at 2 years Auto-BEAM: 64.1%	R: No. B: No. I: No information provided. F: No information provided.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							Allo-BEAM: 57.4% -at 5 years Auto-BEAM: 49.9% Allo-BEAM: 53.4% -at 10 years Auto-BEAM: 34.7% Allo-BEAM: 48.1% CIR (p=0.042) -at 2 years Auto-BEAM: 30.9% Allo-BEAM: 24.2% -at 10 years Auto-BEAM: 55.1% Allo-BEAM: 31.4% TRM (p<0.001) Auto-BEAM: 2% Allo-BEAM: 24%	
[185]	RCT	N=280	Arm 1: <b>Rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> IV	• Patients with rituximab-naive, but chemosensitive relapsed	Median follow-	Progression-free survival	<b>Progression-free survival at 10 years:</b>	R: Yes. B: No, open label trial.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		<p>Arm 1: N=69</p> <p>Arm 2: 72</p> <p>Arm 3: 69</p> <p>Arm 4: 70</p>	<p>every week for 4 weeks. <b>Maintenance</b> therapy consisted of <b>rituximab</b> every 2 months (total: 4 doses).</p> <p>Arm 2: <b>Rituximab</b> 375mg/m<sup>2</sup> IV every week for 4 weeks. <b>No maintenance therapy.</b></p> <p>Arm 3: <b>No further treatment. Maintenance therapy consisted of rituximab every 2 months (total: 4 doses).</b></p> <p>Arm 4: <b>No further treatment. No</b></p>	follicular lymphoma in complete or very good partial remission.	up: 8.3 years.	<p>Overall survival</p> <p>Response rate</p> <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Molecular remission rate</li> </ul>	<p>Purging: 48.6%</p> <p>No purging: 42%</p> <p>HR: 0.80; 95% CI: 0.58 to 1.11</p> <p>P=0.18</p> <p><b>Overall survival at 10 years:</b></p> <p>Purging: 66.1%</p> <p>No purging: 74.5%</p> <p><b>Safety:</b></p> <p>“Early or late toxicities did not differ significantly across the treatment groups.”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparison between purging (arm 1+2) and no purging arms (arm 3+4).</li> </ul>	<p>All patients were included in ITT analysis</p> <p>Study was supported by grant from Roche.</p> <p>The trial was prematurely closed because of slow accrual. Initially, 480 participants were planned to be randomized. Details of response rate were not reported in detail.</p>



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p><b>maintenance therapy.</b></p> <p>2x2 trial.</p> <p>Induction therapy was cyclophosphamid IV on day 0 or standard induction chemotherapy regimen. Each patient received daily G-CSF subcutaneously. PBCS were collected from all patients and all received BEAM high dose chemotherapy within first 4 weeks.</p>					
[186]	Retrospective case series	N=9	All patients received a single dose of 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan (either	All patients were relapsed Patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma previously treated with	Median follow-up after consolidation therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response</li> <li>• Progression-free survival</li> </ul>	<p><b>Treatment response after FCR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR: N=7</li> <li>• PR: N=2</li> </ul>	<p>R: No.</p> <p>B: No.</p> <p>I: Not reported.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>11..1 to 14,8 MBq/kg) as consolidation therapy three months after the last FCR course.</p> <p>FCR:</p> <p>Fludarabine 25mg/m<sup>2</sup> on day 1 to 3, cyclophosphamide 1000mg/m<sup>2</sup> on day 1 and rituximab 375mg/m<sup>2</sup> on day 4 of each cycle (4 cycles in total).</p>	<p>fludarabine,cyclophosphamide and rituximab.</p> <p>All patients showed complete or partial response to FCR.</p>	was 88 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Safety</li> </ul>	<p><b>Treatment response after consolidation therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CR: N=9</li> </ul> <p><b>Median PFS:</b> not reached,.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7.5 years PFS: 67%</li> </ul> <p><b>Median OS:</b> not reached.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7.5 years OS: 67%</li> </ul> <p><b>Safety:</b> Grade 3 or 4 neutropenia occurred in 8/9 patients treated with FCR and in 9/9 patients assessable after 90Y-RIT</p>	F: No information provided.
[187]	Phase 2 trial.	N= 24 Of these, 5 patients had follicular lymphoma.	All patients were treated with <b>rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> IV on day 1, <b>cladibrine</b> 4mg/m <sup>2</sup> IV on days 1 to 5 and <b>bortezomib</b> 1.3	Patients with relapsed/refractory mantle-cell lymphoma, follicular lymphoma, marginal zone lymphoma, lymphoplasmocytic lymphoma, small lymphocytic lymphoma.	Median follow-up was 38.5 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment response (ORR, CRR)</li> <li>Time to progression</li> <li>Progression-free survival</li> </ul>	<p>ORR (only patients with FL): 80%</p> <p>The following results represent the subgroup of patients with lymphoma other than mantle cell lymphoma:</p> <p>Median PFS: not reached.</p>	<p>R: No.</p> <p>B: No, study was an open-label trial.</p> <p>I: No information provided.</p> <p>F: No funding source reported. Bortezomib</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			mg/m <sup>2</sup> IV on days 1 and 4. (Total numbers of 6 cycles, 28 days per cycle).	Patients with mantle-cell lymphoma, marginal-zone lymphoma or lymphoplasmocytic lymphoma could be treatment-naïve.		<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> <li>Safety</li> </ul>	2-year PFS: 54%. 2-year OS: 69%.	was supplied Millennium Pharmaceuticals.  Only 5 patients had follicular lymphoma.
[188]	RCT	N=15  Arm 1: N=9  Arm 2: N=6	Arm 1: <b>Tositumumab and Iodine I 131</b> Tositumumab: dosimetric dose: tosituzumab 450mg IV followed by 35mg tosituzumab IV + 5mCi of I 131. The dosimetric dose was followed by tosituzumab 450mg IV followed by 35mg tosituzumab IV + the patient	Patients with recurrent follicular lymphoma with 1 or 2 prior chemotherapy regimens. Patients had either one prior course on rituximab or were rituximab-naïve.	Median follow-up was 62 months for arm 2 and 91.5 months for arm 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Event-free survival</li> <li>Treatment response (investigat or-assessed response rate, duration of reponse)</li> <li>Progression-free survival</li> <li>Overall survival</li> <li>Safety</li> </ul>	Treatment response  <b>CR:</b> Arm 1: N=6 Arm 2: N=1  <b>PR:</b> Arm 1: N=2 Arm 2: N=3  <b>Duration of response (median)</b> Arm 1: not reached. Arm 2: 7.3 months.  <b>PFS (median)</b> Arm 1: not reached. Arm 2: 9 months.  <b>OS (median):</b> Arm 1: not reached. Arm 2: not reached.  All patients experienced at least one AE. For rituximab, pyrexia (n = 3 ) and infusion-related	R: Yes.  B: No, open label trial.  End point analysis based on ITT principles.  The study was sponsored by GlaxoSmithKline.  The study was prematurely terminated due to lack of feasibility.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			specific activity of I 131 (=therapeutic dose). 7 to 14 days after dosimetric dose.  Arm 2: <b>rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> IV once weekly for 4 weeks.				reactions ( n = 3 ) were the most common AEs. The most common AEs for TST/I-131 TST were headache ( n = 5), nausea ( n = 5), thrombocytopenia ( n = 5), leukopenia ( n = 4), lymphopenia ( n = 4), vomiting ( n = 4 ), white blood cell (WBC) count < 2000 cells/mm <sup>3</sup> ( n = 4) and cough ( n = 4)	
[189] GAUDI	Phase 1b study	N=56 Arm 1: N=28 Arm 2: N=28	Arm 1: <b>Obinutuzumab</b> + <b>CHOP</b> , N=28  obinutuzumab 1600mg/800mg or 400mg/400mg IV on days 1 and 8 of each cycle (starting dose/subsequent dose + doxorubicin, 50 mg/m <sup>2</sup>	Patients with relapsed/refractory CD20+ follicular NHL after one or two prior chemo-immunotherapies.  Patients in the CHOP arm were not allowed to have had a prior treatment with anthracyclines.  • Patients in the FC arm were not allowed to have had a prior treatment with fludarabine or purine analogues.	Not reported.	Safety (AEs, SAEs)  Treatment response (ORR, CRR, PRR)  Progression-free survival  Event-free survival  • Pharmacodynamics and pharmacokinetics of obinutuzumab	Safety: "G-CHOP (68%) and G-FC cohorts (71%) had similar incidences of grade 3/4 AEs, with no relevant differences between arms in each cohort." "Serious AEs (SAEs) were reported in 29% and 25% of patients in the G-CHOP and G-FC cohorts, respectively. There were no relevant differences in specific infections between arms in each cohort. No treatment-related deaths were reported."	R: Yes.  B: No, open label trial.  Efficacy and safety analysis based on an ITT-population.  Study was sponsored by Hoffmann-La Roche.  50% of patients in each arm received the 1600mg/800mg dose of obinutuzumab and 50% were treated with

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>intravenously on day 1; vincristine, 1.4 mg/m<sup>2</sup> capped at 2 mg intravenously on day 1; cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup> intravenously on day 1; prednisone, 100 mg per day orally on days 1 to 5.</p> <p>Arm 2: <b>Obinutuzumab</b> + FC, N=28</p> <p>Either obinutuzumab 1600mg/800mg or 400mg/400mg IV on days 1 and 8 of each cycle (starting dose/subsequent dose) +</p>				<p>Treatment response: ORR</p> <p>Arm 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1600/800: 100%</li> <li>• 400/400: 93%</li> </ul> <p>Arm 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1600/800: 86%</li> <li>• 400/400: 100%</li> </ul>	<p>the 400mg/400mg dose.</p> <p>Reporting bias (no report on PFS or EFS data).</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[190, 191]	Phase 2 trial	N=87 Arm 1: N=50 Arm 2: N=37	fludarabine, 25 mg/m <sup>2</sup> per day intravenously on days 1 to 3; cyclophosphami de, 250 mg/m <sup>2</sup> intravenously on days 1 to 3.  Arm 1: 1.5mg/m <sup>2</sup> <b>bortezomib</b> IV biweekly on days 1, 4, 8, and 11(21 days cycles, 8 cycles in total)  Arm 2: 1.6mg/m <sup>2</sup> <b>bortezomib</b> IV weekly on days 1, 8, 15, and 22 (35 days cycles, 6 cycles in total)	Patients with previously treated, relapsed/refractory follicular lymphoma.	Arm 1: 36 months  Arm 2: 38 months	Treatment response (ORR, CRR, PRR)  Progression-free survival  Overall survival  Safety  • Tolerability of study drug	ORR: Arm 1: 32% Arm 2: 23%  CRR: Arm 1: 8% Arm 2: 14%  Safety: Serious adverse events: Arm 1: 19 Arm 2: 19	R: Yes.  B: No, open label trial.  Efficacy and safety analysis based on an ITT-population.  Study was supported in part by research funding from Johnson&Johnson.  “As planned by the statistical design, an interim analysis was done to assess treatment efficacy in both arms when 15 patients were evaluatable for efficacy on week 14 (5 courses in arm A and

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[192, 193]	Retrospec tive case series	N=183	Patients underwent reduced- intensity allogeneic stem cell transplantation	Patients with follicular lymphoma, who relapsed after autologous stem cell transplantation.	Median follow-up was 58.8 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non- relapse mortality</li> <li>• Disease progressio n</li> <li>• Progressio n-free survival</li> </ul>	NRM (cumulative incidence) <ul style="list-style-type: none"> <li>• at 100 days: 11.9%</li> <li>• At 2 years: 27.4%</li> </ul> Disease progression Median time to progression: 5.6 months	3 courses in arm B). At this time, arm B was closed since only 2/13 patients reached a response that was lower than the minimal response rate designed by the protocol to pursue inclusions (at least 5/15 responses). Six out of 37 patients included in arm B (bortezomib 1.6 mg/m <sup>2</sup> ) that remained on therapy at the time of interim analysis switched to arm A (bortezomib 1.5 mg/m <sup>2</sup> )” R: No B: No I: No F: No.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
						<ul style="list-style-type: none"> <li>Overall survival</li> </ul>	PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>at 2 years: 61.8%</li> <li>at 5 years: 47.7%</li> </ul> OS <ul style="list-style-type: none"> <li>at 2 years: 63.3%</li> <li>at 5 years: 51.1%</li> </ul>	
[194]	Retrospec- tive case series	N=510	Group 1: <b>Alkylating agent (AA)</b>  Group 2: <b>Anthracycline-</b> containing agent (AC)  Group 3: Nucleoside analogues containing agent (NA)	Patients with relapsed follicular lymphoma after a single-agent chemotherapy regimen with or without rituximab.  Patients refractory to first-line chemotherapy were not eligible  Study group investigated the effect of agent from the first-line therapy on the outcome of salvage therapy for relapsed follicular lymphoma.	Median follow-up was 42 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time to next treatment</li> </ul>	Patients alive without need for third-line treatment:  AA: 23%  AC: 42%  NA: 32%	R: No.  B: No.  I: No information provided.  F: No information provided.  Insufficient report on outcomes, for some outcomes, all groups were only analyzed together.
[195, 196]	RCT	N=230	Arm 1: <b>Rituximab</b> 375mg/m <sup>2</sup> IV	Patients with relapsed/refractory indolent NHL lymphoma	Median follow-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progression-free survival</li> <li>Overall survival</li> </ul>	Progression-free survival (median): Arm 1: 34.2 months	R: Yes.  B: No, open label trial.



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
NHL 2 2003		Arm 1: N=116  Arm 2: N=114	on day 1 of each cycle + <b>bendamustine</b> 90mg/m2 on day 1 and 2 of each cycle (4- week cycles, total of 6 cycles).  Arm 2: <b>Rituximab</b> 375mg/m2 IV on day 1 of each cycle + <b>fludarabine</b> 25mg/m2 on day 1, 2 and 3 of each cycle (4- week cycles, total of 6 cycles).	including follicular lymphoma (N=111), lymphoplasmacytic lymphoma (Waldenstrom's  macro globulinaemia), small lymphocytic lymphoma,  nodular and generalised marginal zone lymphoma, or mantle-cell lymphoma .	up: 96 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response</li> <li>• Safety</li> </ul>	<p>Arm 2: 11.7 months HR: 0.54, 95% CI: 0.38 to 0.72, P&lt;0.0001 (Patients with follicular lymphoma: HR: 0.56, 95% CI: 0.34 to 0.87)</p> <p>1-year PFS Arm 1: 0.76 Arm 2: 0.48 P&lt;0.0001</p> <p>Overall survival (median): Arm 1: 109.7 months Arm 2: 49.1 months HR: 0.64, 95% CI: 0.45 to 0.91, P&lt;0.012</p> <p>Treatment response</p> <p>ORR Arm 1: 82% Arm 2: 51% P&lt;0.0001</p> <p>CRR Arm 1: 40% Arm 2: 17% P=0.0002</p>	<p>Efficacy and safety analysis based on ITT principle.</p> <p>Study was funded by Roche Pharma AG, Ribosepharm GmbH, Mundipharma GmbH and Studiengruppe indolente Lymphome.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[138] BP22333	RCT, multicent re, open- label, noninferi ority	N=154 aged ≥18 y; histologi cally confirme d CD20+ grade 1, 2, or 3a FL ( <b>first line or relapsed (no subgrou ps reported )</b> )  all pts had responde d to a R induction regimen and had at least one dose of R iv maintena	Subcutaneous (sc) vs intravenous (iv) <b>R as maintenance</b>  1400mg fixed dose sc or 375 mg/m <sup>2</sup> iv of each cycle of their remaining maintenance cycles (ever 2- 3months for 2 years)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• baseline demographics and disease characteristics were similar</li> <li>• median age: 59.0 years in the sc arm; 57.5 years in the iv arm</li> </ul> <p>prior to study entry complete response (confirmed) was 53% in the sc arm and 58% in the iv arm; partial response was 40% in the sc arm and 38% in the iv arm</p>	total of 38 pts in the sc arm and 33 pts in the iv arm were ongoing in the treatmen t period of the study, and 22 sc and 24 iv pts were ongoing in the follow-up period	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demonstrate noninferior R sc compared with iv</li> <li>• Peripheral blood B-cell depletion</li> <li>• Safety (administration related reactions ARR)</li> <li>• AUC of R</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>C_{trough, sc}/C_{trough, iv}</math> ratios were 1.24 and 1.12, respectively, for q2m and q3m, and lower limits of the two-sided 90% CI (1.02 and 0.86, respectively) exceeded the protocol-specified noninferiority limit (<math>C_{trough, sc}/C_{trough, iv}</math> ratio of 0.8)</li> <li>• <math>C_{trough}</math> values were higher in the sc arm for both dosing regimens</li> <li>• CD19+ B lymphocytes remained depleted throughout the study for both arms</li> <li>• geometric mean <math>AUC_{T, sc}/AUC_{T, iv}</math> ratio was 1.35 for both q2m and q3m, and the lower limit of the two-sided 90% CI was 1.23</li> <li>• 13 patients in the sc arm had withdrawn (seven for progressive disease [PD], four for adverse events [AEs], one at the investigator's discretion, one for ineligibility) and 17 patients in the iv arm</li> </ul>	<p>R: ✓</p> <p>B: X</p> <p>I: not reported</p> <p>F: not reported</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		nce therapy.					had withdrawn (10 for PD, four for AEs, three for ineligibility)  AEs: incidence and intensity well balanced between treatment arms	
[197]	Phase II study	N=18 Arm 1: N=22 Arm 2: N=18	Arm 1: <b>obinutuzumab</b> 1600mg/800mg IV on days 1 and 8 of the first cycle and day 1 of each subsequent cycle (starting dose/subsequent dose)  Arm 2: <b>obinutuzumab</b> 400mg/400mg IV on days 1 and 8 of the first cycle and day 1 of each subsequent cycle (starting dose/subsequent dose)	Patients with relapsed/refractory indolent NHL. (Follicular lymphoma was the predominant diagnosis (85%).	Median follow-up was 33.7 months.	Treatment response (ORR, CRR)  Progression-free survival  Safety  Pharmacokinetics	ORR (Only patients with follicular lymphoma): Arm 1: 50% Arm 2: 21%  CRR: Arm 1: 90% Arm 2: 0%  Median PFS: Arm 1: 11.9 months Arm 2: 6 months	R: Yes.  B: No, open label trial.  Efficacy and safety analysis based on an ITT-population.  Study was sponsored by Hoffmann-La Roche.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[198]	Single- arm trial	N=72	<b>Idelalisib</b> 150mg twice daily.	Patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Patients had at least 2 prior chemotherapies with rituximab and alkylating agents.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Safety</li> </ul>	<p>ORR: 55.6%, 95%CI: 43.4 to 67.3</p> <p>CRR: 13.9%</p> <p>PRR: 41.7%</p> <p>Median PFS: 11 months, 95%CI: 8 to 14</p> <p>1-year PFS: 43%</p> <p>Median OS: not reached.</p> <p>Estimated 2-year OS: 69.8%</p> <p>The most common treatment-emergent AEs (TEAEs) were diarrhea (51.4%), cough (31.9%), pyrexia (29.2%), fatigue (27.8%), and nausea (27.8%)</p>	<p>R: No.</p> <p>B: No, open label trial</p> <p>I: No information provided.</p> <p>The study was supported by Gilead Sciences.</p>
[199]	RCT	N= 149* Arm 1: N= 74 Arm 2: N= 75 *Only patients with	Arm 1: <b>Obinutuzumab</b> 1000mg IV on days 1, 8, 15 and 22.  Patients with treatment response entered	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with relapsed indolent NHL including follicular lymphoma, mantle-cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma and small lymphocytic lymphoma. All patients had a previous treatment with rituximab</li> </ul>	Median follow-up was 32 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (ORR)</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Safety</li> <li>• Pharmacokinetics</li> <li>• Pharmacodynamics</li> </ul>	<p>Treatment response</p> <p>ORR</p> <p>Arm 1: 44.6%</p> <p>Arm 2: 33.3%</p> <p>P=0.08</p> <p>CRR</p>	<p>R: Yes.</p> <p>B: No, open label trial.</p> <p>Safety analysis based on the ITT principles. Only patients with follicular lymphoma were included in efficacy analysis.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		follicular lymphom a	<p><b>maintencance regimen with 1000mg obinutuzumab</b> IV every two months.</p> <p>Arm 2: <b>Rituximab</b> 375mg/m2 IV on days 1, 8, 15 and 22.</p> <p>Patients with treatment response entered <b>maintencance regimen with rituximab</b> 375mg/m2 every two months.</p>				<p>Arm 1: 12.2%</p> <p>Arm 2: 5.3%</p> <p>P=0.07</p> <p>Median PFS</p> <p>Arm 1: 17.6 months</p> <p>Arm 2: 25.4 months</p> <p>• HR: 0.93, 95% CI: 0.6 to 1.44</p>	The study was sponsored by Hoffmann-La Roche.
[199]	RCT	N= 149* Arm 1: N= 74 Arm 2: N= 75	<p>Arm 1: <b>Obinutuzumab</b> 1000mg IV on days 1, 8, 15 and 22.</p> <p>Patients with treatment</p>	Patients with relapsed indolent NHL including follicular lymphoma, mantle-cell lymphoma, lymphoplasmacytic lymphoma and small lymphocytic lymphoma. All	Median follow-up was 32 months.	<p>Treatment response (ORR)</p> <p>Progression-free survival</p> <p>Safety</p>	<p>Treatment response</p> <p>ORR</p> <p>Arm 1: 44.6%</p> <p>Arm 2: 33.3%</p> <p>P=0.08</p>	<p>R: Yes, for induction, not for maintenance</p> <p>B: No, open label trial.</p> <p>Safety analysis based on the ITT principles. Only patients with</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		*Only patients with follicular lymphoma	<p>response entered <b>maintenancance regimen with 1000mg obinutuzumab</b> IV every two months.</p> <p>Arm 2: <b>Rituximab</b> 375mg/m<sup>2</sup> IV on days 1, 8, 15 and 22. Patients with treatment response entered <b>maintenancance regimen with rituximab</b> 375mg/m<sup>2</sup> every two months.</p>	patients had a previous treatment with rituximab		<p>Pharmacokinetics</p> <p>Pharmacodynamics</p>	<p>CRR</p> <p>Arm 1: 12.2%</p> <p>Arm 2: 5.3%</p> <p>P=0.07</p> <p>Median PFS</p> <p>Arm 1: 17.6 months</p> <p>Arm 2: 25.4 months</p> <p>HR: 0.93, 95% CI: 0.6 to 1.44</p> <p>Safety: "No new safety signals were observed for obinutuzumab, and the incidence of AEs was balanced between arms, with the exception of infusion-related reactions and cough, which were higher in the obinutuzumab arm"</p>	<p>follicular lymphoma were included in efficacy analysis.</p> <p>The study was sponsored by Hoffmann-La Roche.</p>
[200-202] GADOLIN	RCT	N=396 Arm 1: N=194 Arm 2: N=202	Arm 1: <b>Obinutuzumab</b> 1000mg IV on days 1, 8 and 15 on first cycle and day 1 of	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with indolent NHL (<b>follicular lymphoma (&gt;80%)</b>), small small lymphocytic lymphoma, marginal zone lymphoma,</li> </ul>	Median follow-up: 31.8 months	<p>PFS</p> <p>OS</p> <p>Treatment response (ORR, CRR, PRR,</p>	<p><b>Median PFS:</b></p> <p>Arm 1: 25.8</p> <p>Arm 2: 14.1 months</p> <p><b>HR: 0.57; 95% CI, 0.44 to 0.73; P, .001</b></p>	<p>R: Yes, for induction not for maintenance,</p> <p>B: No, open label trial.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>each subsequent cycle (total of 6 cycles) + <b>bendamustine</b> 90mg/m<sup>2</sup> IV on day 1 and days 2 of each cycle.</p> <p>Patients without evidence for disease progression received <b>obinutuzumab as maintenance</b> therapy after induction therapy.</p> <p>Arm 2: <b>Bendamustine</b> 90mg/m<sup>2</sup> IV on day 1 and days 2 of each cycle.</p>	Waldenström macroglobulinaemia) refractory to rituximab and a maximum of 4 prior chemotherapies.		<p>duration and time to best reponse)</p> <p>Disease-free survival</p> <p>Event-free survival</p> <p>Safety</p> <p>Health-related QoL</p> <p>Pharmacokinetics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Minimal-residual disease</li> </ul>	<p>Investigator-assessed <b>median PFS:</b> Arm 1: 29.2 months Arm 2: 14 months <b>HR: 0.52, 95% CI: 0.39 to 0.70, P&lt;0.0001</b></p> <p><b>PFS in FL only subgroup</b> Arm 1 vs. Arm 2: (HR): 0.49 (95% CI, 0.35-0.68)</p> <p><b>Median overall survival</b> Arm 1: not estimated. Arm 2: not estimated. <b>HR, 0.67; 95% CI, 0.47 to 0.96; P = .027</b></p> <p><b>Median disease-free survival</b> Arm 1: not estimated. Arm 2: 13.2 months <b>HR: 0.09, 95% CI: 0.02 to 0.40</b></p> <p><b>Median event-free survival</b> Arm 1: 26.8 months Arm 2: 13.7 months <b>HR: 0.57, 95% CI: 0.43 to 0.76, P=0.0001</b></p> <p><b>Treatment response</b></p>	<p>Efficacy analysis based on an ITT-population.</p> <p>Study was sponsored by Genentech Inc., funded by Hoffmann-La Roche and Roche Pharma AG was the collaborator.</p> <p>The study was stopped after a pre-planned interim analysis because the primary end-point had been met.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<p>ORR Arm 1: 69% Arm 2: 63% P=0.31</p> <p>CRR Arm 1: 11% Arm 2: 12% P=0.71</p> <p>Health-related QoL: "The delayed time to worsening and greater proportion of patients reporting meaningful improvement in HRQoL in the G-B arm suggest that benefit in PFS is not at the expense of an increase in treatment-related toxicity that could lead to reduced HRQoL"</p> <p>FACT-Lym trial outcome index <math>\geq 6</math>-point worsening from baseline in the ITT population: HR: 0,83 (95% CI 0.60-1.13)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety: Grade 3 to 5 AEs were reported by 148 (72.5%) and 133v(65.5%) patients in the G-</li> </ul>	



Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
[140, 141] SAKK 35/03	Phase III RCT	N=270 (FL)	<b>Short term maintenance R</b>  Vs <b>Long term maintenance R</b>	<b>Short term arm:</b> N=82 Median age: 55 (34-81) Disease status: <b>55 untreated, 27 relapsed/progressed</b> (nor subgroups reported)  <b>Long term arm:</b> N= 83 Median age: 57(25-81) Disease status: <b>58 untreated 24 relapsed/progressed</b> 1 stable  •	Median: 6.4 yrs	Primary: EFS  Secondary: PFS, OS & toxicity  •	B and B monotherapy arms, respectively, most commonly neutropenia (G-B, 34.8%; B monotherapy, 27.1%), thrombocytopenia (10.8% and 15.8%), anemia (7.4% and 10.8%), and infusion-related reactions (9.3% and 3.4%).	R: YES  B: No  I: No  F: Supported by a scientific grant from Oncosuisse (OCS 01468-02-2004); the Swiss State Secretariat for Education, Research and Innovation (SERI)

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Toxicity</b> Short term arm: 0 Long term arm: 3 (P = 0.25)</li> </ul>	
[203]	rospective multicent er trial	N=30  Auto- HCT: N=22  Allo-HCT: N=8	<p>Patients were either treated with:</p> <p>a) Autologous hematopoietic stem cell transplantation (Auto-HCT)</p> <p>b) Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. (Allo-HCT)</p> <p>All patients received rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV on days 1 and 8 and cyclophosphamide 4000</p>	Patients with grade I or II, chemotherapy-sensitive follicular lymphoma in first or subsequent relapse.	Median follow-up was 36 months.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Toxicity</li> <li>• GVHD</li> </ul>	<p><b>PFS</b></p> <p>-at 3 years: Auto-HCT: 62.7% Allo-HCT: 85.7%</p> <p><b>OS</b></p> <p>-at 3 years: Auto-HCT: 73.3% Allo-HCT: 100%</p> <p><b>Complete response rate</b></p> <p>Auto-HCT: 60% Allo-HCT: 57%</p> <p><b>Partial response rate</b></p> <p>Auto-HCT: 35% Allo-HCT: 43%</p> <p><b>GVHD incidence</b></p> <p>-at 3 years:</p>	<p>R: No. B: Not reported I: No information provided</p> <p>The study was supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Cancer Institute through National Institutes of Health Grant U01-8L069294</p> <p>The trial was early terminated because of slow accrual.</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			<p>mg/m<sup>2</sup> IV on day 2 within 6 weeks after.</p> <p>Patients assigned to the autologous HCT arm received filgrastim</p> <p>10 mg/kg/day s.c. as a single daily dose or divided</p> <p>daily doses starting 2 days after cyclophosphamide.</p>				<p>Auto-HCT: 15.4%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Allo-HCT: 14.3%</li> </ul>	
[204, 205] EORTC 20981	RCT	N=465 Arm 1: N=231 Arm 2: N=234	<p>Arm 1: CHOP</p> <p>Arm 2: R-CHOP</p> <p>Afterwards: Maintenance treatment was started a median of 7</p>	<p>Patients with grade 1-3 follicular lymphoma, Ann Arbor stage III or IV at initial diagnosis and relapse or refractory follicular lymphoma after one or two non-anthracycline chemotherapies.</p>	<p>Median follow-up was 39.4 months</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR</b></li> <li>• <b>CR</b></li> <li>• <b>PR</b></li> <li>• <b>PFS</b></li> <li>• <b>OS</b></li> <li>• <b>Safety</b></li> </ul>	<p><b>OR:</b> 72.3% and 85.1% after CHOP and R-CHOP (P&lt;0.001)</p> <p><b>CR:</b> 15.6% in patients receiving CHOP and 29.5% in patients treated with R-CHOP (P&lt;0.001)</p> <p><b>PR:</b> 56.7% in the CHOP arm and 55.6% in the R-CHOP arm (nonsignificant)</p>	<p>R: Yes.</p> <p>B: No, open-label trial.</p> <p>All patients were included in ITT analysis.</p> <p>The trial was supported by grant</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			weeks after the end of the last induction cycle  (see table 1.4)	474 patients were randomized to receive either R-CHOP or CHOP chemotherapy regimen as induction treatment. Of those, all patients with CR or PR were eligible for maintenance observation.			<p><b>Median PFS:</b> 20.2 months in the CHOP group vs 33.1 months in the R-CHOP group (P=0.001) HR: 0.65</p> <p><b>OS:</b> (3yrs from randomization): 71.9% in the CHOP arm and 82.5% in the R-CHOP arm (P=0.096, log-rank test; HR: 0.74)</p> <p><b>Safety:</b> Grade 3-4 neutropenia was the most frequent AE: 48.2% grade 3-4 in the CHOP arm and 54.7% in the R-CHOP arm (NS). More pts on R-CHOP experienced grade 3-4 allergy (CHOP, 0 patients; R-CHOP, 8) and skin reactions (CHOP, 17 patients; R-CHOP, 31)</p>	2U10 CA11488-28 (through 5U10 CA11488-35) from the National Cancer Institute (Bethesda, MD). The research project was supported by the Queen Wilhelmina Fund (The Netherlands).
[204, 205]  EORTC 20981	RCT	N=334  Arm 1: N=167  Arm 2: N=167	Arm 1: Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> IV once every 3 months for 2 years or until disease progression.	Patients with grade 1-3 follicular lymphoma, Ann Arbor stage III or IV at initial diagnosis and relapse or refractory follicular lymphoma after one or two non-anthracycline chemotherapies.	Median follow-up was 6 years.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Progression-free survival</b></li> <li>• <b>Overall survival</b></li> <li>• <b>Safety</b></li> </ul>	<p><b>Maintenance Results: Median Progression-free survival:</b> Arm 1: 3.7 years Arm 2: 1.3 years HR: 0.55, P&lt;0.0001</p> <p><b>5-year overall survival:</b> Arm 1: 74.3% Arm 2: 64.7%</p>	<p>R: Yes.</p> <p>B: No, open-label trial.</p> <p>All patients were included in ITT analysis.</p> <p>The trial was supported by grant</p>

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			Arm 2: Observational strategy.	474 patients were randomized to receive either R-CHOP or CHOP chemotherapy regimen as induction treatment. Of those, all patients with CR or PR were eligible for maintenance observation.			HR: 0.70, 95% CI: 0.48 to 1.03, P=0.07  <b>Safety:</b> Neutropenia (grade 3/ 4): Arm 1: 11.5% Arm 2: 6% Grade 3/ 4 infections Arm 1: 9.7% Arm 2: 2.4% P=0.01	2U10 CA11488-28 (through 5U10 CA11488-35) from the National Cancer Institute (Bethesda, MD). The research project was supported by the Queen Wilhelmina Fund (The Netherlands).
[206]	Phase 2 trial	N=81  Arm 1: N=41  Arm 2: N=40	Arm 1: 1.3mg/m <sup>2</sup> <b>bortezomib</b> IV biweekly on days 1, 4, 8, and 11(21 days cycles)+ 375mg/m <sup>2</sup> <b>rituximab</b> IV weekly for 4 weeks.  Arm 2: 1.6mg/m <sup>2</sup> <b>bortezomib</b> IV biweekly on days 1, 8, 15, and 22 (35 days	Patients with relapsed/refractory indolent NHL including follicular lymphoma and mantle cell lymphoma.	Median follow-up was 4.1 months (Arm 1) vs. 7.2 months (Arm 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response (ORR)</li> <li>• Time to progression</li> <li>• Duration of response</li> <li>• Safety</li> </ul>	ORR: Arm 1: 49% Arm 2: 43%  CRR: Arm 1: 14% Arm 2: 10%  Median PFS: Arm 1: 5 months Arm 2: 10 months	R: Yes.  B: Not reported.  Efficacy and safety analysis based the ITT principle.  Study was supported by Millennium Pharmaceuticals and Johnson and Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			cycles) + 375mg/m2 <b>rituximab</b> IV weekly for 4 weeks.					
[207]	RCT	N=143 Arm 1 N=73 Arm 2 N=70	Arm 1: 90Y ibritumomab tiuxetan Arm2:Rituximab	Patient characteristics were well balanced. There were no statistically significant differences between treatment groups at baseline. median of two prior regimens  75-83% FL	Max 4 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• Duration of response</li> <li>• TTP</li> <li>• CR</li> <li>• CCR</li> <li>• PR</li> <li>• Time to next anticancer therapy</li> <li>• QoL</li> <li>• SAE</li> <li>• AE</li> </ul>	<b>ORR:</b> Arm 1: 80% Arm 2: 56% p=0.002  <b>TTP (only FL):</b> Arm 1: 12.6 months Arm 2: 10.2 months p=0.62  <b>QoL:</b> not reported  <b>SAE:</b> Arm 1: 5pts Arm 2:1pts  <b>AEs:</b> "similar between the treatment groups during the treatment period (P = .36)"	R: yes  B: pts not, assessors yes  I: yes  Ft: not reported  M: outcomes preplanned and not reported
[208]	Retrospec tive case series	N=46	All patients underwent reducedintensity Conditioning allogeneic	Patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who underwent first allogeneic hematopoietic	Median follow-up was 3.7 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disease progression</li> <li>• Overall survival</li> </ul>	<b>Disease progression:</b> N=6 -median time to progression: 8.2 months	R: No  B: Not reported.  I: Not reported.

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
			hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HCT).  Conditioning regimens included $\leq 8$ Gy in fractionated doses of TBI,  busulfan dose 0.9 mg/kg (or intravenous equivalent) and Mel dose $\leq 140$ mg/m <sup>2</sup>	stem cell transplantation. (Allo-HCT).		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Non-related mortality</li> <li>• GVHD</li> </ul>	<b>OS:</b> -at 5 years: 71.6%  <b>PFS</b> -at 5 years: 62.5%  Non-related mortality incidence -at 100 days: 10.9% -at 5 years: 22.7%  <ul style="list-style-type: none"> <li>• GVHD grade II-IV incidence: 34.8%</li> </ul>	F: None reported.
[209]	Single-arm phase II study	N=72  Of these, 24 patients had follicular lymphoma. We did only extract data for patients	Patients received <b>buparlisib</b> 100mg daily during a 28 days cycle.	Patients with relapsed/refractory NHL including follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma.	Median follow-up was 3.7 months for PFS and the median follow-up was 12.1 months for OS.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment response</li> <li>• (Overall response rate, duration of response)</li> <li>• Progression-free survival</li> <li>• Overall survival</li> <li>• Safety</li> <li>• Tolerability</li> </ul>	ORR: 25%  Disease control rate: 87.5%  Median time to treatment response: 3.5 months  Median duration of response: 11 months.  Median PFS: 9.8 months.  Median OS: not reached.	R: No.  B: No, open label trial.  I: population included all patients with at least one dose of the study drug.  This study was sponsored by Novartis Pharmaceuticals Corporation

Referenz	Design	Studien- größe	Studienarme	Patientencharakteristika	Follow- up	Zielgrößen	Hauptergebnis	Randomisierung (R) Blinding (B) ITT (I) Finanzierung (F) methodische Einschränkungen (M)
		with follicular lymphom a.						



## 11.5.2. GRADE-Bewertung

### 11.5.2.1. GRADE-Bewertung: Chemo-Immuntherapie (nur RCT, je Chemo einzelne Bewertung)

Gesamtbewertung Chemo-Immuntherapie im Rezidiv – unabhängig vom Antikörper (Rituximab oder Obinutuzumab) und Chemotherapie (CHOP oder Bendamustin)  
 [189, 204, 210]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	Safety	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low

OS: bei einer Studie kein Konfidenzintervall berichtet; QoL: breites Konfidenzintervall (für nur FL-Patienten); Safety: keine quantitative Analyse, wo eine durchgeführt wurde keine Konfidenzintervalle gegeben

#### 11.5.2.1.1. CHOP+Rituximab vs. CHOP

[204]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
								moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

OS: keine Konfidenzintervalle gegeben; Safety: keine HR mit Konfidenzintervallen gegeben

**11.5.2.1.2. FCM+Rituximab vs. FCM**

[161]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS						Not reported
	RCT	PFS						Not reported
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety						Not reported

Studie bezieht sich nicht exklusiv auf FL-Patienten, Subgruppenergebnisse für die hier relevanten Endpunkte werden teilweise für nach der Erhaltungstherapie berichtet, dort auch GRADE bewertet. Hier nur Ansprechraten berichtet.

**11.5.2.1.3. CHOP+Obinutuzumab vs. FC+Obinutuzumab**

[189]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS						Not reported
	RCT	PFS						Not reported
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low

Safety: sehr geringe Anzahl an Patienten, keine quantitative Analyse; Reporting Bias: PFS war eigentlich Endpunkt, wurde aber hier nicht berichtet

#### 11.5.2.1.4. Bendamustine+Obinutuzumab vs. Bendamustine

[210]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	QoL	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

QoL: breites Konfidenzintervall (für nur FL-Patienten); Safety: keine quantitative Analyse

## 11.5.2.1.5. Obinutuzumab vs. Rituximab

[199]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS						Not reported
	RCT	PFS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

PFS, Safety: breites Konfidenzintervall, geringe Anzahl an Patienten

## 11.5.2.1.6. Lenalidomide vs. Lenalidomide+Rituximab

[177]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	PFS						Not reported
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate

OS, Safety: nur eine Studie mit geringer Patientenzahl, keine Analyse in Zahlen berichtet

### 11.5.2.1.7. Rituximab Monotherapie

[144] Studien aus Metaanalyse

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS						Not reported
	RCT	PFS						Not reported
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ moderate

### 11.5.2.2. GRADE-Bewertung: Erhaltungstherapie im Rezidiv

#### 11.5.2.2.1. Erhaltung Rituximab vs. Observation

[119, 120]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ high
	RCT	PFS	-	-	-1	-	-	⊕⊕⊕⊕ moderate
	RCT	QoL	-2	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	RCT	Safety	-	-	-1	-	-	⊕⊕⊕⊕

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
								moderate

Safety; PFS: nicht nur rezidierte FL-Patienten betrachtet (auch Erstlinientherapie-Patienten miteingeschlossen); QoL: nur 2 Studien berichten QoL, sehr wenige Patienten eingeschlossen

### 11.5.2.2.2. Erhaltung Rituximab vs. keine Erhaltung, mit ASCT

[185]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-1	-1	⊕⊕⊖⊖ low

Sehr wenige Patienten je Arm; geplante Rekrutierungsanzahl wurde nicht erreicht, nicht verblindet; Safety: keine Zahlen gegeben

### 11.5.2.2.3. Erhaltung Obinutuzumab vs. Observation

[210] hier non-RCT, weil für Erhaltung nicht erneut randomisiert wurde

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low

QoL: breites Konfidenzintervall (für nur FL-Patienten); Safety: keine quantitative Analyse

### 11.5.2.3. GRADE-Bewertung: Radiotherapie (RCT und non-RCT) / Radioimmuntherapie

#### 11.5.2.3.1. Tositumumab und Iodine I 131 vs. Rituximab

[188]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊕ low
	RCT	PFS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊕ low
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊕

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
								low

OS, PFS, Safety: nur eine Studie und sehr geringe Patientenzahl, keine quantitativen Analyseergebnisse gegeben (keine HR, Konfidenzintervalle, P-Werte)

### 11.5.2.3.2. 90Y ibritumomab tiuxetan vs. Rituximab

[207]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-	-	Not reported
	RCT	PFS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	QoL	-	-	-	-	-	Not reported
	RCT	Safety	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖ low

PFS: es wurde TPP berichtet, allerdings wurden von 55 FL Patienten 24 zensiert und stehen nicht zur Auswertung zur Verfügung; Insgesamt sehr geringe Patientenzahl; Safety: nicht für nur FL Patienten berichtet; QoL sollte erhoben werden und wurde dann nicht berichtet

### 11.5.2.3.3. Konsolidierung mit 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) (nach FCR)

[186]



Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ very low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ very low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ very low

Nur eine Studie mit extrem geringer Patientenzahl

### 11.5.2.4. GRADE-Bewertung: Transplantation

#### 11.5.2.4.1. HDT + autologe SCT vs. Chemo

[117]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	PFS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ moderate
	RCT	QoL						Not reported

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	Safety						Not reported

OS, PFS: geringe Patientenzahl

#### 11.5.2.4.2. Autologe SCT

[156, 170, 174, 180]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety						Not reported

#### 11.5.2.4.3. Allogene SCT

[173, 192, 193, 208]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
								low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non-RCT	QoL	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ very low
	Non-RCT	Safety	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low

QoL: nur von einer Studie berichtet

#### 11.5.2.4.4. Autologe vs. Allogene Transplantation

[171, 172, 179, 184, 203]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊖ low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊖ very low

Safety: nur von einer Studie berichtet

**11.5.2.4.5. Transplantation bei Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Primärtherapieabschluss ein Rezidiv aufwiesen vs. Transplantation bei Patienten, die nach 2 Jahren nach Primärtherapieabschluss ein Rezidiv aufwiesen**

**11.5.2.5. GRADE-Bewertung: neue Substanzen**

**11.5.2.5.1. GRADE-Bewertung: Rituximab+Bevacizumab vs. Rituximab**

[166, 167]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	RCT	OS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	PFS	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low
	RCT	QoL						Not reported
	RCT	Safety	-	-	-	-2	-	⊕⊕⊕⊖ low

OS, PFS, Safety: geringe Anzahl Ereignisse und Studienteilnehmer

**11.5.2.5.2. GRADE-Bewertung: Buparlisib**

[209]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊖

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
								very low
	Non-RCT	PFS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low

OS, PFS, Safety: keine Subgruppe mit nur FL Patienten berichtet, auch MCL und DLBCL Patienten eingeschlossen, sehr geringe Anzahl an Studienteilnehmern

#### 11.5.2.5.3. GRADE-Bewertung: Entospletinib und Idelalisib

[150]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS						Not reported
	Non-RCT	PFS						Not reported
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety						Not reported

#### 11.5.2.5.4. GRADE-Bewertung: Everolimus

[153]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non-RCT	PFS	-	-	-1	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety						Not reported

OS, PFS: nur ca. 50% FL-Patienten, sehr geringe Patientenzahl insgesamt

#### 11.5.2.5.5. GRADE-Bewertung: Ibrutinib

[151, 164]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low

### 11.5.2.5.6. GRADE-Bewertung: Idelalisib Monotherapie

[160, 163, 198]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low

Safety: nur von einer Studie berichtet, in einer anderen keine FL-Subgruppe berichtet, insgesamt geringe Patientenzahl

### 11.5.2.5.7. GRADE-Bewertung: Inotuzumab ozogamicin

[165]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungs- risiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕ very low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety	-	-	-	-1	-	⊕⊕⊕⊕

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
								very low

OS, PFS, Safety: geringe Patientenzahl

**11.5.2.5.8. GRADE-Bewertung: Nivolumab**

[178]

Schlüsselfrage	Design	Endpunkt	Verzerrungsrisiko	Inkonsistenz	Indirektheit	Impräzision	Weitere Überlegungen	Gesamtqualität
	Non-RCT	OS						Not reported
	Non-RCT	PFS	-	-	-	-2	-	⊕⊖⊖⊖ very low
	Non-RCT	QoL						Not reported
	Non-RCT	Safety						Not reported

PFS: nur 10 FL Patienten

## 11.6. Abkürzungen aus Evidenztabelle

90YIT: 90Y-ibritumomab-tiuxetan

ASCT: Autologous stem-cell therapy

ATT: Alternating Triple Therapy



AE: Adverse Event

BMB: Bone Marrow Biopsy

CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n

CHVP: cyclophosphamide, lowdose doxorubicin, teniposide, prednisone

CI: Confidence Intervals

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research

CLI: Central Lymphatic Irradiation

COI: conflict of interest

CPA: cyclophosphamide

CR: Complete Remission

CRR: complete response rate

CRu: unconfirmed Complete Response

CVP: Cyclophosphamid, Vincristine, Prednisone

DFS: Disease Free Survival

DLBCL: Diffuse Large B-Cell Lymphoma

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EFS: Event-free survival

FCCL: Follicle centre cell lymphoma

FDG: Fluorodesoxyglucose

FFLP: Freedom from local progression

FL: Follicular Lymphoma

FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index

G: Obinutuzumab

GVHR: Graft-versus-Host-Reaktion

HD: Hodgkin's Disease

HDT: High dose therapy

HR: Hazard Ratio

HT: Histological transformation

IFN: Interferon

IFRT: Involved Field Radiotherapy

iNHL: indolent Non-Hodgkin Lymphoma

IPD: individual patient data

IRR: infusion-related reaction

IT: Intensified Therapy

ITT: Intention To Treat

LDH: Lactate Dehydrogenase

MA: Meta Analysis

MR: Molecular Response

MRD: Minimal Residual Disease

MRI: magnetic resonance imaging

MZL: Marginal Zone Lymphoma

N/n: Number

N/A: Not applicable

NLCS: National LymphoCare Study

NPV: Negative predictive value

NR: Not reported

OFA: Ofatumumab

ORR: Overall Response Rate

OS: Overall Survival

PBSCT: peripheral stem cell transplantation/support

PCR: Polymerase Chain Reaction

PD: Progressive disease

PFS: Progression Free Survival

PP: per protocol

PPV: Positive predictive value

PR: Partial Remission

Pts: Patients

QoL: Quality of life

R: Rituximab

RCT: Randomized Controlled Trial

RFS: Relapse Free Survival

RIT: Radio Immun Therapy

RR: Relative Risk

R/R: relapsed/refractory

RT: Randomized Trial

SCT: stem cell transplantation

SD: Stable disease

SR: Systematic Review

SUV: Standardized Uptake Value

SWOG: Southwest Oncology Group

TMTV: Total Metabolic Tumor Volume

TRM: Treatment related mortality

TTF: Time to Treatment Failure

TTP: Time to Progression

VCAP: cyclophosphamide, high-dose doxorubicin, prednisone, vincristine

WB MRI: Whole-body Magnetic resonance imaging

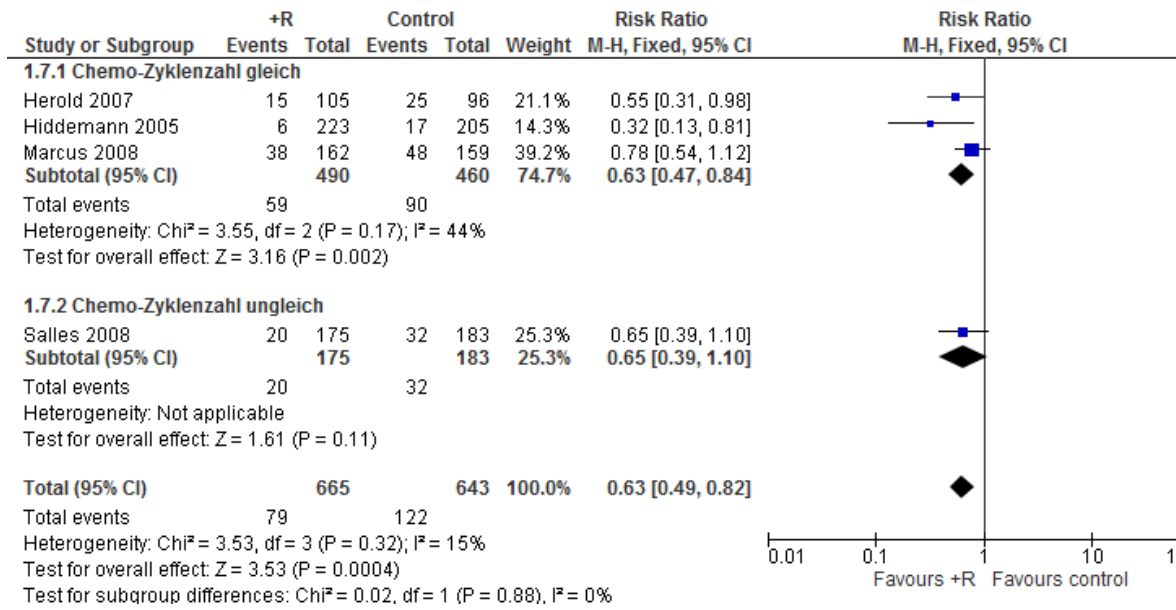
Y/yrs: Years

WHO: World Health

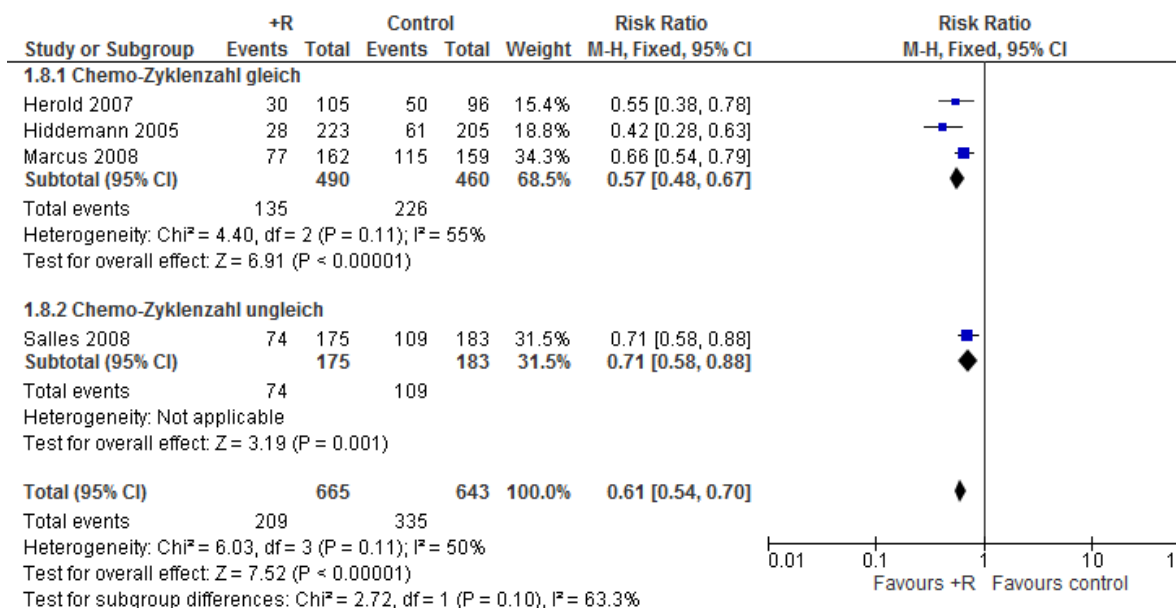
# 12. Meta-Analysen

## 12.1. Kapitel 6 - Therapie fortgeschrittener Stadien

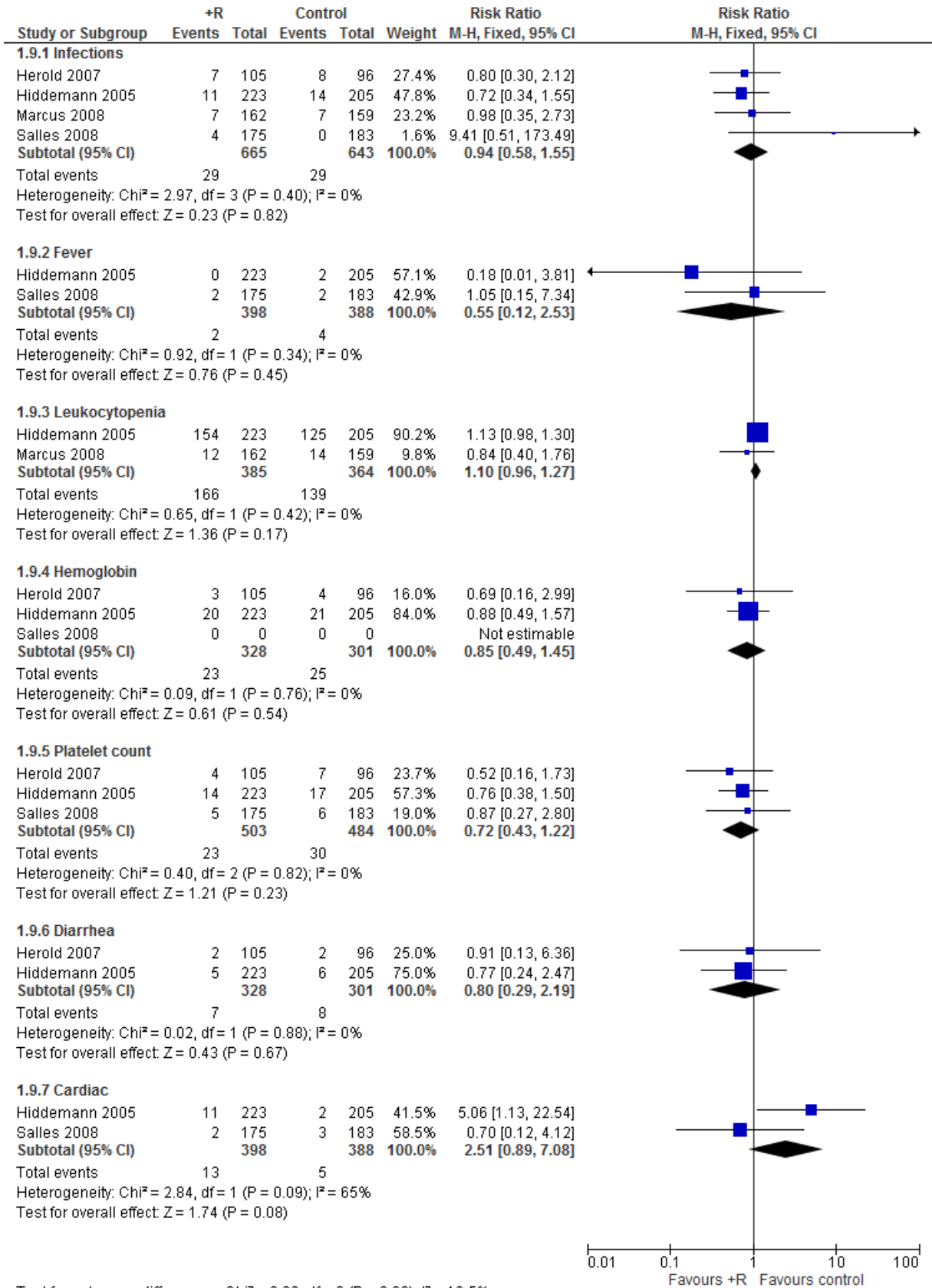
### 12.1.1. Mortality:



### 12.1.2. Disease Control:



### 12.1.3. Adverse Events (Grade 3 and 4 only):



## 13. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.....	31
---	----

## 14. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	8
Tabelle 2: Schlüsselfragen und geplante Methode der Beantwortung .....	12
Tabelle 3: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE .....	28
Tabelle 4: verwendete Empfehlungsgrade .....	29
Tabelle 5: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke .....	32
Tabelle 6: Gründe für einen Ausschluss der Empfehlung aus der Liste der potenziellen Qualitätsindikatoren .....	38
Tabelle 7: Bewertungsinstrument des Leitlinienprogramms Onkologie.....	39
Tabelle 8: Kommentare aus dem Konsultationsverfahren der Leitlinie.....	41



## 15. Anlagen

### 15.1. Gliederung S3 Leitlinie folliculäres Lymphom

Epidemiologie, Risikofaktoren

Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung

Aufklärung des Patienten und Therapieplanung

Therapie des frühen Stadiums

Therapie des fortgeschrittenen Stadiums

Erhaltungstherapie

Subgruppen

Rezidiv

Therapie des Rezidivs

Nachsorge und Rehabilitation

Supportivmaßnahmen, Palliativmedizin und komplementäre Verfahren

Forschungsziele

### 15.2. Themen und Fragestellungen

#### Epidemiologie, Risikofaktoren

Epidemiologie

Risikofaktoren für die Entwicklung eines folliculären Lymphoms

Initiale Diagnostik, Stadieneinteilung und Verlaufsbeurteilung

#### Typische Symptome

*Was sind die typischen Symptome eines folliculären Lymphoms?*

*Wie ist das Vorgehen beim Auftreten von typischen Symptomen?*

#### Die histologische Diagnostik

Bedeutung von Lymphknotenbiopsie / Corebiopsie / Feinnadelaspiration

*Welche diagnostische Methode (Histologie, Zytologie, Durchflusszytometrie) soll zur Diagnosestellung genutzt werden?*

*Soll die histologische Diagnose durch Biopsie eines ganzen Lymphknotens / Corebiopsie / Feinnadelaspiration gestellt werden?*

Referenzpathologie notwendig?

*Soll bei histologischer Diagnose eines folliculären Lymphoms eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen durchgeführt werden?*

## **Anforderung an die Diagnostik**

### Zeitpunkt

### Zeitraumen

### Verlauf

*Soll nach histologischer Diagnose eines Follikulären Lymphoms die weitere Diagnostik in einem bestimmten (welchem?) Zeitrahmen erfolgen?*

*Soll die gesamte Diagnostik bei ED oder vor Therapieeinleitung durchgeführt werden?*

*Soll eine bestimmte Diagnostik vor Therapieeinleitung erneut durchgeführt werden?*

*Soll eine bestimmte Diagnostik unter Therapie / unter keiner Therapie in bestimmten Abständen erneut durchgeführt werden?*

### Welche bildgebenden Untersuchungen sollen durchgeführt werden?

*Welche bildgebenden Untersuchungen sollen nach histologischer Diagnose eines Follikulären Lymphoms durchgeführt werden?*

### Knochenmarkspunktion

*Soll nach histologischer Diagnose eines Follikulären Lymphoms aus einem Lymphknoten / extranodal Befall eine Knochenmarkspunktion erfolgen?*

### Extranodaler Befall

*Sollen klinisch verdächtige extranodale Befälle oder Organbefälle mit den adäquaten Methoden abgeklärt werden?*

### Ergänzende Maßnahmen

-Weitere Untersuchungen

*Sollen weitere (Labor etc.) Untersuchungen vor Therapiebeginn durchgeführt werden?*

-Organtoxizitätsuntersuchungen

*Sollen Organfunktions-Untersuchungen vor Therapiebeginn durchgeführt werden?*

*Welche Organfunktions-Untersuchungen sollen vor Therapiebeginn durchgeführt werden?*

-Komorbiditäten / Funktionelle Untersuchungen

*Soll die Schwere der Begleiterkrankungen definiert werden?*

*Wie soll die Schwere der Begleiterkrankungen definiert werden*

*Sollen funktionelle Untersuchungen vor Therapiebeginn durchgeführt werden?*

*Welche funktionellen Untersuchungen sollen vor Therapiebeginn durchgeführt werden?*

*Bei welchen Patienten sollen funktionelle Untersuchungen vor Therapiebeginn durchgeführt werden?*

## **Prognostische / prädiktive Faktoren**

*Welche prognostischen / prädiktiven Faktoren sind bekannt?*

*Welche prognostischen / prädiktiven Faktoren sind belegt?*

*Welche prognostischen / prädiktiven Faktoren sollen erhoben werden?*

### **Prognostische Relevanz in Initial- und Verlaufsdiagnostik von PET/CT, CT und MRD**

*Welche prognostische Relevanz bezüglich PFS /OS haben PET CT, CT und MRD in Initial- und Verlaufsdiagnostik? Systematische Recherche*

### **Stadieneinteilung**

*Basierend auf welcher Klassifikation soll eine Stadieneinteilung erfolgen?*

### **Psycho-Onkologie**

*Soll jedem Patienten mit Follikulärem Lymphom die Möglichkeit eines psychoonkologischen Gesprächs orts- und zeitnah angeboten werden?*

*Sollen und ggfs. welche Messinstrumente sollen herangezogen werden?*

*Sollen Psycho-onkologische Behandlungsmaßnahmen in das therapeutische Gesamtkonzept integriert werden?*

### **Fertilitätsprotektive Maßnahmen**

*Soll auf Möglichkeiten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen hingewiesen werden?*

*Soll eine Aussage zur Therapiespezifischen Sterilitätswahrscheinlichkeit getroffen werden?*

*Welche fertilitätserhaltenden Maßnahmen werden empfohlen?*

### **Aufklärung des Patienten und Therapieplanung**

#### **Aufklärung und Diagnosemitteilung**

#### **Therapieplanung**

#### **Therapie des frühen Stadiums**

#### **Watch and Wait**

#### **Alleinige Strahlentherapie**

#### **Antikörper Therapie**

*Wie sollen Patienten in einem frühen Stadium behandelt werden? ? Systematische Recherche*

#### **Therapie des fortgeschrittenen Stadiums**

#### **Therapie Indikation**

#### **Tumorlast und Symptomatische Erkrankung**

*Wie ist die Therapiepflichtigkeit definiert?*

#### **Watch and Wait**

#### **Induktionstherapie**

*Wie sollen Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium behandelt werden?  
Systematische Recherche*

### **Erhaltungstherapie**

#### **Erhaltungstherapie nach der Firstline Therapie (R / Interferon / R + I)**

### **Radio-Immuntherapie**

#### **Konsolidierung mit autologer Stammzelltransplantation**

*Soll nach einer Induktionstherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen? Systematische Recherche*

### **Subgruppen**

#### **Therapieempfehlungen Follikuläres Lymphom in situ**

*Wie sollen Patienten mit einem in-situ Follikulären Lymphom behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen Follikuläres Lymphom Grad 3a**

*Wie sollen Patienten mit einem Follikulären Lymphom Grad 3a behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen Follikuläres Lymphom Grad 3b**

*Wie sollen Patienten mit einem Follikulären Lymphom Grad 3b behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen extranodales Follikuläres Lymphom**

*Wie sollen Patienten mit einem extranodalen Follikulären Lymphom behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen intestinales Follikuläres Lymphom**

*Wie sollen Patienten mit einem intestinalen Follikulären Lymphom behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen cutanes Follikuläres Lymphom**

*Wie sollen Patienten mit einem cutanen Follikulären Lymphom behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen pädiatrisches Follikuläres Lymphom**

*Wie sollen Patienten mit einem pädiatrischen Follikulären Lymphom behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen transformiertes Follikuläres Lymphom**

*Wie sollen Patienten mit einem transformierten Follikulären Lymphom behandelt werden?*

#### **Therapieempfehlungen stark begleiterkrankte Patienten**

*Wie sollen Patienten mit einem Follikulären Lymphome, die stark begleiterkrankt sind, behandelt werden?*

*Wie sollen Patienten mit einem Follikulären Lymphom, mit funktionellen Einschränkungen, behandelt werden?*

### **Rezidiv**

## ***Diagnostik des Rezidivs, analog zu Kapitel 2***

### **Die histologische Diagnostik**

#### **Anforderung an die Diagnostik**

Knochenmarkspunktion

Extranodaler Befall

Ergänzende Maßnahmen

-Weitere Untersuchungen

-Organtoxizitätsuntersuchungen

-Komorbiditäten / Funktionelle Untersuchungen

#### **Prognostische / prädiktive Faktoren**

#### **Stadieneinteilung**

#### **Therapie Indikation**

#### **Therapie des Rezidivs**

#### **Therapie des Rezidivs**

-Neue Substanzen

-(Chemo)-Immuntherapie

-Strahlentherapie

-Autologe Transplantation

-Allogene Transplantation

*Wie sollen Patienten mit einem Therapiebedürftigen Rezidiv behandelt werden?  
Systematische Recherche*

#### **Erhaltungstherapie**

*Soll eine Erhaltungstherapie nach Rezidivtherapie durchgeführt werden? Systematische Recherche*

#### **Nachsorge und Rehabilitation**

##### ***Nachsorge***

#### **Nachsorge zur Rezidivfrüherkennung**

Routinemäßige Nachsorge:

-Allgemein

*Soll eine regelmäßige Nachsorge durchgeführt werden?*

*In welchen Abständen soll eine Nachsorge durchgeführt werden?*

*Welche Maßnahmen soll eine Nachsorgeuntersuchung umfassen?*

-Stellenwert des CT / PET CT / Sonographie / Körperliche Untersuchung hinsichtlich Rezidiv Detektion

*Wie ist der Stellenwert des CT / PET CT / Sonographie / Körperliche Untersuchung hinsichtlich Rezidiv Detektion? Systematische Recherche*

Strahlenbelastung und Sekundärneoplasien durch routinemäßige CT / PET CT

*Wie hoch ist die Strahlenbelastung durch regelmäßige routinemäßige CT / PET CT?*

### **Rezidiv-Verdacht**

*Wie soll bei einem klinischen Rezidiv-Verdacht vorgegangen werden?*

### **Früherkennung für Sekundärneoplasien**

*Wie soll bezüglich Früherkennung für Sekundärneoplasien vorgegangen werden?*

### **Spätfolgen und Organtoxizität**

*Wie soll bezüglich Früherkennung für Spätfolgen und Organtoxizität vorgegangen werden?*

### **Rehabilitation**

*Soll Patienten (m/w) nach erfolgter Therapie eine onkologische Rehabilitation (Anschlussheilbehandlung oder allgemeines Heilverfahren) angeboten werden und gibt es spezifische Patientengruppen, die einer anderen Rehabilitationsform bedürfen?*

### **Supportivmaßnahmen, Palliativmedizin und komplementäre Verfahren**

#### **Supportivtherapie**

*Soll eine prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen durchgeführt werden?*

*Gibt es spezifischen Empfehlungen zu medizinischen Intervention nach Therapie (zB Impfung)?*

*Gibt es Angebote zur spezifischen Patientenschulung?*

*Gibt es Angebote zur spezifischen Angehörigen Betreuung?*

#### **Palliativtherapie**

*Soll der Arzt den Patienten aktiv auf palliativmedizinische Maßnahmen/palliativmedizinische Versorgungsangebote ansprechen? Frage: Soll der Arzt dem Patienten aktiv palliativmedizinische Maßnahmen/palliativmedizinische Versorgungsangebote empfehlen (welche)?*

#### **Komplementäre Verfahren**

*Soll der Arzt den Patienten aktiv auf komplementärmedizinische Maßnahmen bzw. alternative Heilmethoden ansprechen?*

*Soll der Arzt dem Patienten aktiv komplementärmedizinische Maßnahmen bzw. alternative Heilmethoden empfehlen (welche)?*

## **Forschungsziele**

*Sollen in der Arbeitsgruppe erarbeitet werden*

## 15.3. Dokumentation Anwesenheiten

### Leitliniensteuergruppenmeeting 15.06.2016

Herfarth	Klaus	Prof. Dr. med.
Herold	Michael	Prof. Dr. med.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr. med.
Klapper	Wolfram	Prof. Dr. med.
Skoetz	Nicole	PD Dr. med.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Zoellner	Anna	Dr. med.

### Leitliniensteuergruppenmeeting 17.11.2016 in München

Dreyling	Martin	Prof. Dr. med.
Herfarth	Klaus	Prof. Dr. med.
Herold	Michael	Prof. Dr. med.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr. med.
Holtkamp	Ulrike	Dr. med.
Klapper	Wolfram	Prof. Dr. med.
Sandherr	Michael	PD Dr. med.
Skoetz	Nicole	PD Dr. med.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Zoellner	Anna	Dr. med.

### Kick-Off Meeting 08.02.2017 in München

Baumann	Walter	Dr.
Buske	Christian	Prof. Dr.
Dietrich	Christoph Frank	Prof. Dr.
Dreger	Peter	Prof. Dr.
Dreyling	Martin	Prof. Dr. med.
Dührsen	Ulrich	Prof. Dr.
Fend	Falko	Prof. Dr.
Goede	Valentin	PD Dr.
Görg	Christian	Prof. Dr.
Hackenberg	Ulrich	Dr.
Herfarth	Klaus	Prof. Dr. med.
Herold	Michael	Prof. Dr. med.
Heußner	Pia	Dr.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr. med.
Holtkamp	Ulrike	Dr.
Horneber	Markus	Dr.



**Kick-Off Meeting 08.02.2017 in München**

Hoster	Eva	PD Dr.
Hübel	Kai	Prof. Dr.
Klapper	Wolfram	Prof. Dr. med.
Möller	Peter	Prof. Dr.
Nieters	Alexandra	PD Dr.
Nipken	Lars H.	Dr.
Pfluger	Thomas	Prof. Dr.
Rosenbruch	Johannes	Dr.
Rummeny	Ernst	Univ.-Prof. Dr.
Sandherr	Michael	PD Dr.
Schmidberger	Heinz	Prof. Dr.
Schmidt	Christian	Dr.
Scholz	Christian	PD Dr.
Schüring	Andreas	PD Dr.
Skoetz	Nicole	PD Dr.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Viardot	Andreas	PD Dr.
von Tresckow	Bastian	PD Dr.
Weigert	Oliver	Dr.
Wick	Manfred	Dr.
Zoellner	Anna	Dr. med.

**Autorentreffen 30.06.2017 in München**

Buske	Christian	Prof. Dr.
Dreyling	Martin	Prof. Dr.
Dührsen	Ulrich	Prof. Dr.
Hellwig	Dirk	Prof. Dr. Dipl. Phys.
Herfarth	Klaus	Prof. Dr.
Herold	Michael	Prof. Dr.
Heß	Georg	Prof. Dr.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr.
Holtkamp	Ulrike	Dr.
Horneber	Markus	Dr.
Hoster	Eva	PD Dr.
Hübel	Kai	Prof. Dr.
Jakob	Tina	
Klapper	Wolfram	Prof. Dr.
Köhn	Michael	Prof. Dr.
Möller	Peter	Prof. Dr.

**Autorentreffen 30.06.2017 in München**

Christiane	Pott	PD Dr.
Pfluger	Thomas	Prof. Dr.
Scholz	Christian	PD Dr.
Skoetz	Nicole	PD Dr.
Trümper	Lorenz	Prof. Dr.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Viardot	Andreas	PD Dr.
Weigert	Oliver	Dr.
Zoellner	Anna	Dr. med.

**Leitliniensteuergruppen-Kapitelleiter Meeting 02.05.2018 in München**

Herfarth	Klaus	Prof. Dr.
Herold	Michael	Prof. Dr.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr.
Holtkamp	Ulrike	Dr.
Horneber	Markus	Dr.
Hübel	Kai	Prof. Dr.
Klapper	Wolfram	Prof. Dr.
Nieters	Alexandra	PD Dr.
Sandherr	Michael	PD Dr.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Weigert	Oliver	Dr.
Zoellner	Anna	Dr. med.

**Leitliniensteuergruppen-Kapitelleiter Meeting 03.05.2018 in München**

Buske	Christian	Prof. Dr.
Dreyling	Martin	Prof. Dr.
Herfarth	Klaus	Prof. Dr.
Herold	Michael	Prof. Dr.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr.
Hübel	Kai	Prof. Dr.
Jakob	Tina	
Klapper	Wolfram	Prof. Dr.
Skoetz	Nicole	PD Dr.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Weigert	Oliver	Dr.
Zoellner	Anna	Dr. med.

**Erste Konsensus Konferenz 16.11.2018 in München**

Baumann	Walter	Dr.
Dührsen	Ulrich	Prof. Dr.
Fend	Falko	Prof. Dr.
Follmann	Markus	Dr. MPH MSc
Göbel	Rainer	
Goede	Valentin	PD Dr.
Hellwig	Dirk	Prof. Dr. Dipl. Phys.
Herfarth	Klaus	Prof. Dr.
Herold	Michael	Prof. Dr.
Heußner	Pia	PD Dr.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr.
Hilgenfeld	Eva	Dr.
Holtkamp	Ulrike	Dr.
Horneber	Markus	Dr.
Hübel	Kai	Prof. Dr.
Jakob	Tina	
Klapper	Wolfram	Prof. Dr.
Köhn	Frank-Michael	Prof. Dr.
Langer	Thomas	
Mansmann	Ulrich	Prof. Dr.
Micke	Oliver	Prof. Dr.
Nipken	Lars	Dr.
Nothacker	Monika	Dr.
Pfluger	Thomas	Prof. Dr.
Rosenbruch	Johannes	Dr.
Rummeny	Ernst	Prof. Dr.
Sandherr	Michael	PD Dr.
Schmidberger	Heinz	Prof. Dr.
Scholz	Christian	PD Dr.
Skoetz	Nicole	PD Dr.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Viardot	Andreas	PD Dr.
Wick	Manfred	Dr.
Zoellner	Anna	Dr.

**Zweite Konsensus Konferenz 22.02.2019 in München**

Buske	Christian	Prof. Dr.
Dietrich	Christoph Frank	Prof. Dr.
Dreyling	Martin	Prof. Dr.

<b>Zweite Konsensus Konferenz 22.02.2019 in München</b>		
Dührsen	Ulrich	Prof. Dr.
Fend	Falko	Prof. Dr.
Follmann	Markus	Dr. MPH MSc
Göbel	Rainer	
Goede	Valentin	PD Dr.
Hellwig	Dirk	Prof. Dr. Dipl. Phys.
Herfarth	Klaus	Prof. Dr.
Herold	Michael	Prof. Dr.
Heyll	Axel	Prof. Dr.
Hiddemann	Wolfgang	Prof. Dr.
Holtkamp	Ulrike	Dr.
Horneber	Markus	Dr.
Hoster	Eva	Dr.
Hübel	Kai	Prof. Dr.
Jakob	Tina	
Köhn	Frank-Michael	Prof. Dr.
Langer	Thomas	Dipl. Soz. Wiss.
Micke	Oliver	Prof. Dr.
Mumm	Friederike	Dr
Nipken	Lars	Dr.
Nothacker	Monika	Dr.
Pott	Christiane	PD Dr.
Rosenbruch	Johannes	Dr.
Sandherr	Michael	PD Dr.
Schmidt	Christian	Dr.
Scholz	Christian	PD Dr.
Schüring	Andreas	PD Dr.
Skoetz	Nicole	PD Dr.
Trenker	Corinna	Dr.
Unterhalt	Michael	Dr. rer. nat.
Viardot	Andreas	PD Dr.
Weigert	Oliver	Dr.
Wick	Manfred	Dr.
Witzens-Harig	Mathias	Prof. Dr.
Zoellner	Anna	Dr.

## 15.4. Recherche nach internationalen Qualitätsindikatoren

### 15.4.1. Rechercheauftrag

Die Recherche wurde vom Bereich Infoplattform (Jessica Lobitz und Maike Schäfer) zwischen dem 21.04.2019 und 29.04.2019 durchgeführt.

Als Recherchevokabular wurden folgende Begriffe verwendet:

#### Population:

Erwachsene mit Follikulärem Lymphom (Non Hodgkin Lymphom) in allen Versorgungssettings (ambulant/stationär).

Non Hodgkin Lymphom, Non-hodgkin Lymphom, Nonhodgkin Lymphom, Non hodgkin Lymphom

lymphoma, non hodgkin

non hodgkin\* OR non-hodgkin\* OR nonhodgkin\* OR no hodgkin\*

#### Intervention:

Qualitätsindikator; Qualitätsindikatoren

Quality Indicators, Health Care

quality indicator\* OR performance indicator\* OR health indicator\* OR quality measure\* OR performance measure\* OR health measure\*

#### Limits:

Bei der Suche erfolgte eine Einschränkung des Suchzeitraums (01.01.2009 bis 24.04.2019).

Weitere Einschränkungen bezüglich spezifischer Subgruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgten nicht.

#### Die Suche wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Literaturdatenbanken: Medline über <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> & Cochrane über <http://www.cochranelibrary.com/>
- Webseiten von nationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Webseiten von internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren
- Internetrecherche via [www.google.de](http://www.google.de)

Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle, wurden entsprechend modifiziert und unter 2 Recherchestrategien dargelegt.

## 15.4.2. Recherchestrategien

### 15.4.2.1. Bibliographische Datenbanken

#### 15.4.2.1.1. PubMed

Search	Query	Items found
#10	Search (#3 AND #6) Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2019/04/24; English; German	147
#9	Search (#3 AND #6) Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2019/04/24; English	146
#8	Search (#3 AND #6) Filters: Publication date from 2009/01/01 to 2019/04/24	150
#7	Search (#3 AND #6)	240
#6	Search (#4 OR #5)	257478
#5	Search Quality Indicators, Health Care [MeSH Terms]	19422
#4	Search ((quality[Title/Abstract] OR performance[Title/Abstract])) AND (indicator[Title/Abstract] OR indicators[Title/Abstract] OR measure[Title/Abstract] OR measures[Title/Abstract])	245472
#3	Search (#1 OR #2)	
#2	Search lymphoma, non hodgkin[MeSH Terms]	97569
#1	Search (non hodgkin*[Title/Abstract] OR non-hodgkin*[Title/Abstract] OR nonhodgkin*[Title/Abstract] OR no hodgkin*[Title/Abstract])	36818

Recherchedatum: 24.04.2019

#### 15.4.2.1.2. Cochrane

Search	Query	Items found
#1	Search (non hodgkin* OR non-hodgkin* OR nonhodgkin* OR no hodgkin*ti,ab,kw (Word variations have been searched))	4402
#2	Search (quality OR performance OR health) AND (indicator* OR measure*) ti (Word variations have been searched)	4536
#3	#1 AND #2	5
#5	#1 and #2; Publikation date from Jan 2009	5

Recherchedatum: 24.04.2019

Anzahl der Treffer in Cochrane nach Duplikatecheck: 5

### 15.4.2.2. Nationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AQUA-Institut	Internetseite zur Sektorenübergreifenden Qualitätssicherung über <a href="https://sqq.de/front_content.php?idcat=15&amp;lang=1">https://sqq.de/front_content.php?idcat=15&amp;lang=1</a>	0
	QISA - Qualitätsindikatorensystem für die ambulante <a href="http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html">http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/qisa/themen/index.html</a>	0
GKV-Spitzenverband	Qualitätsindikatoren-Thesaurus über <a href="http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php">http://quinth.gkv-spitzenverband.de/content/suche.php</a>	0
IQTiG	Suchfunktion auf <a href="https://iqtiq.org">https://iqtiq.org</a>	0

### 15.4.2.3. Internationale Qualitätsindikatorenprojekte/-programme

Institution	Quelle	Treffer
AHRQ (Agency for Health Research and Quality) Quality Indicators	über <a href="http://www.qualityindicators.ahrq.gov/">http://www.qualityindicators.ahrq.gov/</a>	0
AMA (American Medical Association)	Über <a href="https://www.thepcpi.org/">https://www.thepcpi.org/</a>	0
ASCO (American Society of Clinical Oncology) Quality Oncology Practice Initiative	<a href="http://qopi.asco.org/index.html">http://qopi.asco.org/index.html</a> QOPI® Measures & Reporting Pathways - Spring 2017	0
CIHI (Canadian Institute for Health Information) Health Indicators	<a href="http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html">http://www.cihiconferences.ca/indicators/2012/definitions12_e.html</a>	0
CQCO (Cancer Quality Council of Ontario) Cancer System Quality Index - set of indicators	<a href="http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.UIJ9iW25OH4">http://www.csqi.on.ca/all_indicators/#.UIJ9iW25OH4</a>	0
ISD Scotland Health Indicators	<a href="http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/">http://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/</a> <a href="http://www.healthcareimprovementscotland.org/our-work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx">http://www.healthcareimprovementscotland.org/our-work/cancer_care_improvement/cancer_qpis/quality_performance_indicators.aspx</a>	6
JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations)	<a href="http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx">http://www.jointcommission.org/accountability_measures.aspx</a>	0
NHS (National Health Services) Indicators for Quality Improvement	<a href="https://digital.nhs.uk/">https://digital.nhs.uk/</a> <a href="https://digital.nhs.uk/data-and-information">https://digital.nhs.uk/data-and-information</a>	0
NQF (National Quality Forum) Performance Measures	<a href="http://www.qualityforum.org/QPS/">http://www.qualityforum.org/QPS/</a>	0
OECD Health Care Quality Indicators	<a href="http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm">http://www.oecd.org/health/health-systems/hcqi-cancer-care.htm</a>	0

Institution	Quelle	Treffer
RAND Corporation Quality of Care Assessment Tools (QA Tools)	<a href="http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html">http://www.rand.org/health/surveys_tools/qatools.html</a>	0
Oncoline (Niederlande)	<a href="http://oncoline.nl/index.php">http://oncoline.nl/index.php</a>	0
KCE (Belgien)	<a href="https://kce.fgov.be/">https://kce.fgov.be/</a>	0

#### 15.4.2.4. Suchmaschine

Suchmaschine: [www.google.de](http://www.google.de)

Suchbegriffe deutsch: (non Hodgkin Lymphom OR non-hodgkin Lymphom OR nonhodgkin Lymphom OR no hodgkin Lymphom) AND (Qualitätsindikator OR Qualitätsindikatoren)

Suchbegriffe englisch: (non hodgkin\* OR non-hodgkin\* OR nonhodgkin\* OR no hodgkin\*) AND ((quality OR performance) AND (indicator OR indicators OR measure OR measures))

Recherchedatum: 24.04.2019

Anzahl der Treffer nach Screening: 0

#### 15.4.3. Rechercheergebnisse

**Ausschlussgründe:**

A1: Doppelpublikation

A2: andere Entität

A3: kein Qualitätsindikator

A4: Publikationsart (z.B.: Letter, Editorial)

A5: Volltext nicht verfügbar

##### 15.4.3.1. Bibliographische Datenbanken

Anzahl der Treffer nach Titel- und Abstractsichtung (Pubmed): 4

Treffer nach Volltextsichtung: 3

[1,2,3]

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<b>QI 1 - Diagnosis based on histological examination or an excision or wide incision biopsy</b> <b>A Histologic examination</b> <b>B Excision or wide incision biopsy</b>	Ja [1,2,3] QI 1 2007: 82% 2011: 79%	<b>2.1</b> Zur Diagnosesicherung <i>soll</i> eine histologische und immunhistochemische Untersuchung einer Gewebebiopsie durchgeführt werden. Starker Konsens



Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
	QI 1A 2007: 97% 2011: 97%  QI 1B 2007: 82% 2011: 80%	<b>EK</b>  <b>2.2</b> Zur Diagnosesicherung <b>soll</b> eine möglichst große Gewebebiopsie gewonnen werden, wobei ein ganzer exzidiertes Lymphknoten einer Stanzbiopsie vorzuziehen ist. Starker Konsens <b>EK</b>
<b>QI 2 - Patients staged according to Ann Arbor classification</b>	Ja [1,2,3] 2007: 80% 2011: 81%	<b>2.31 (vorher 2.35)</b> Patienten mit einem folliculären Lymphom <b>sollen</b> nach der Ann Arbor Klassifikation in Stadien eingeteilt werden. Starker Konsens <b>EK</b>
<b>QI 3 - Diagnosis for NHL based on morphology and immune phenotype</b> <b>A Morphology</b> <b>B Immune phenotype</b> <b>C Molecular clonality only supplementary</b>	Ja [1,2,3] QI 3 2007: 99% 2011: 96%  QI 3A 2007: 100% 2011: 100%  QI 3B 2007: 99% 2011: 97%  QI 3C 2007: 100% 2011: 99%	
<b>QI 4 - Staging techniques should include CT scans of the neck, thorax, and abdomen, bone</b>	Ja [1,2,3] QI 4: 2007: 26%	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
marrow aspirate, and bone marrow biopsy	2011: 43%	
A. CT scan of the neck	QI 4A	
B. CT scan of the thorax	2007: 41%	
C. CT scan of the abdomen	2011: 46%	
D. Bone marrow aspirate	QI 4B	
E. Bone marrow biopsy	2007: 84%	
	2011: 75%	
	QI 4C	
	2007: 84%	
	2011: 77%	
	QI 4D	
	2007: 68%	
	2011: 66%	
	QI 4E	
	2007: 85%	
	2011: 78%	
<b>QI 5 - Assessment of International Prognostic Index (IPI) for patients with aggressive NHL</b>	Ja [1,2,3] 2007: 21% 2011: 43%	
<b>QI 6 - Assessment of lactate dehydrogenase value</b>	Ja [1,2,3] 2007: 93% 2011: 92%	
<b>QI 7 - Examination of blood counts</b>	Ja [1,2,3]	
A Leukocyte count	QI 7:	
B Leukocyte differentiation	2007: 90%	
C Thrombocyte count	2011: 82%	
D Hemoglobin	QI 7A	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
	2007: 99% 2011: 98%  QI 7B 2007: 91% 2011: 83%  QI 7C 2007: 99% 2011: 97%  QI 7D 2007: 99% 2011: 98%	
<b>QI 8 - Reporting of response to therapy using complete remission, partial remission, stable disease, progression, recurrence</b>	Ja [1,2,3] 2007: 65% 2011: 92%	
<b>QI 9 - All target lesions documented in radiology report before therapy</b>  <b>A. Location of lesions reported</b>  <b>B. Size of lesions reported</b>  <b>C. Size of lesions reported in mm</b>	Ja [1,2,3]  QI 9: 2007: 64% 2011: 67%  QI 9A 2007: 99% 2011: 100%  QI 9B 2007: 74% 2011: 77%  QI 9C 2007: 64%	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
	2011: 67%	
<b>QI 10 - All target lesions documented in radiology report after therapy</b> <b>A. Location of lesions reported</b> <b>B. Size of lesions reported</b> <b>C. Size of lesions reported in mm</b>	Ja [1,2,3] QI 10: 2007: 67% 2011: 58%  QI 10A 2007: 98% 2011: 98%  QI 10B 2007: 68% 2011: 70%  QI 10C 2007: 68% 2011: 58%	
<b>QI 11 - Evaluation after chemotherapy with CT scans (or PET), and for stage IV patients also with a bone marrow aspirate and biopsy</b> <b>A. CT scan before therapy</b> <b>B. CT/PET scan after therapy</b> <b>C. Bone marrow aspirate evaluation</b> <b>D. Bone marrow biopsy evaluation</b>	Ja [1,2,3] QI 11A 2007: 94% 2011: 97%  QI 11B 2007: 77% 2011: 89%  QI 11C 2007: 46% 2011: 39%  QI 11D 2007: 37% 2011: 45%	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<b>QI 14 - Sending and receiving of unfixed biopsy material</b>	Ja [1,2,3] 2007: 41% 2011: 41%	
<b>QI 15 - Integrated reporting of pathology techniques</b>	Ja [1,2,3] 2007: 88% 2011: 89%	
<b>QI 16 - Pathology report should be complete</b>	Ja [1,2,3]	
<b>A. Origin of tissue</b>	QI 16 2007: 12%	
<b>B. Tissue characteristics</b>	2011: 14%	
<b>C. Biopsy method</b>		
<b>D. Receipt of material</b>	QI 16A 2007: 91% 2011: 98%	
<b>E. Frozen tissue</b>	QI 16B 2007: 56% 2011: 52%	
	QI 16C 2007: 77% 2011: 91%	
	QI 16D 2007: 41% 2011: 34%	
	QI 16E 2007: 27% 2011: 21%	
<b>QI 17 - Patients discussed in multidisciplinary consultations</b>	Ja [1,2,3] 2007: 23% 2011: 41%	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<b>QI 18 - Results of pathology known before the start of treatment</b>	Ja [1,2,3] 2007: 73% 2011: 83%	
<b>QI 19 - Diagnostic period of 4 weeks after first visit to the hospital</b>	Ja [1,2,3] 2007: 56% 2011: 49%	
<b>QI 20 - Start of therapy within 2 weeks after diagnostic period</b>	Ja [1,2,3] 2007: 55% 2011: 54%	

#### 15.4.3.2. Nationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 21.04.2019

Treffer: 0

#### 15.4.3.3. Internationale Qualitätsindikatoren

Recherchedatum: 21.04.2019

Treffer: 1 und 1 mit Ergebnissen

##### 15.4.3.3.1. ISD Scotland Health Indicators NHS Scotland

[4] ([5] - Ergebnisse)

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><b>QPI 1 - Radiological Staging</b></p> <p>Patients with lymphoma should be evaluated with appropriate imaging to detect the extent of disease and guide treatment decision making.</p> <p>(i) Patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who are evaluated with appropriate imaging.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who undergo CT of chest, abdomen and pelvis or PET CT scanning prior to treatment.</p>	<p>Ja [5]</p> <p>(i)</p> <p>2015/16: 94,5% (653/691)</p> <p>(ii)</p> <p>2015/16: 81,6% (566/694)</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><b>Denominator:</b> All patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent. <i>Exclusions:</i> Patients who refuse investigation, Patients with primary cutaneous lymphoma.</p> <p>(ii) Patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who are evaluated with appropriate imaging within 2 weeks of radiology request</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who undergo CT of chest, abdomen and pelvis or PET CT scanning prior to treatment and within 2 weeks of radiology request.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who undergo CT of chest, abdomen and pelvis or PET CT scanning prior to treatment.</p> <p>(iii) Patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who are evaluated with appropriate imaging where the report is available within 3 weeks of radiology request.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who undergo CT of chest, abdomen and pelvis or PET CT scanning prior to treatment where the report is available within 3 weeks of radiology request.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with lymphoma undergoing treatment with curative intent who undergo CT of chest, abdomen and pelvis or PET CT scanning prior to treatment.</p>		
<p><b>QPI 5 – Lymphoma MDT</b></p>	<p>Ja [5] 2015/16:</p>	

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Patients with lymphoma should be discussed by a multidisciplinary team following diagnosis.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with lymphoma discussed at the MDT within 8 weeks of diagnosis.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with lymphoma.</p> <p><b>Exclusions:</b> Patients who died before first treatment, Patients with primary cutaneous lymphoma.</p>	<p>78,4% (822/1.049)</p>	
<p><b>QPI 6 – Treatment for Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma</b></p> <p>Patients with symptomatic advanced* follicular lymphoma and Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) should undergo treatment with anti-B cell monoclonal antibody therapy** in combination with chemotherapy.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with follicular lymphoma and DLBCL who receive chemotherapy in combination with anti-B cell monoclonal antibody therapy.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with follicular lymphoma and DLBCL who receive chemotherapy.</p> <p><b>Exclusions:</b> Patients who refuse chemotherapy, Patients enrolled in clinical trials.</p> <p>*As it is difficult to accurately identify those patients with symptomatic advanced follicular lymphoma, the number of patients with follicular lymphoma undergoing chemotherapy is being utilised as a proxy measure for symptomatic advanced disease.</p> <p>** At time of publication, rituximab is the only anti-B cell monoclonal antibody therapy approved by the Scottish Medicines Consortium (SMC) for first line treatment of lymphoma.</p>	<p>Ja [5]</p> <p>2015/16: 98,4% (420/427)</p>	<p><b>6.3</b></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen Stadien III und IV, bei denen eine Behandlungsindikation besteht und bei denen keine Einschränkung der Behandlungsfähigkeit besteht, <b>sollen</b> initial mit der Kombination eines anti-CD 20 Antikörpers plus Chemotherapie behandelt werden.</p> <p>Starker Konsens</p> <p><b>EG A</b></p>
<p><b>QPI 11 – Hepatitis and HIV Status</b></p>	<p>Ja [5]</p> <p>2015/16:</p>	<p><b>9.8</b></p>



Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p>Virological testing for Human Immunodeficiency Virus (HIV), hepatitis B and C should be undertaken for patients undergoing systemic anti cancer therapy (SACT).</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with lymphoma undergoing SACT who have hepatitis B, C and HIV status checked prior to treatment.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with lymphoma undergoing SACT.</p>	<p>95,0% (549/578)</p>	<p>Vor Einleitung einer systemischen Therapie soll eine Hepatitis B, C und HIV Serologie durchgeführt werden.</p> <p>Starker Konsens</p> <p><b>EK</b></p>
<p><b>QPI 13 – Maintenance Therapy for Follicular Lymphoma</b></p> <p>Patients with follicular lymphoma undergoing R-Chemotherapy* should receive maintenance treatment with anti-B cell monoclonal antibody therapy**.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients with follicular lymphoma who undergo treatment with R-Chemotherapy who receive maintenance treatment with anti-B cell monoclonal antibody therapy.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients with follicular lymphoma who undergo treatment with R-Chemotherapy.</p> <p><b>Exclusions:</b> Patients enrolled in clinical trials.</p> <p>* R-Chemotherapy is a chemotherapy regimen that includes rituximab. Examples include but are not limited to R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, and prednisolone), R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone), and R-bendamustine (rituximab and bendamustine).</p> <p>** At time of publication, rituximab is the only anti-B cell monoclonal antibody therapy approved by the Scottish Medicines Consortium (SMC) for first line maintenance treatment of lymphoma.</p>	<p>Nein</p>	<p><b>7.1 (vorher 7.2)</b></p> <p>Bei Ansprechen auf eine kombinierte Immunochemotherapie <i>soll</i> eine anti-CD20-Antikörper-Erhaltung über 2 Jahre in der Erstlinientherapie angeboten werden.</p> <p>Konsens</p> <p><b>EG B</b></p>

Indikator	Ergebnisse vorhanden?	Starke Empfehlung der S3-LL
<p><b>QPI 14 – Clinical Trial and Research Study Access</b></p> <p>All patients should be considered for participation in available clinical trials / research studies, wherever eligible.</p> <p><b>Numerator:</b> Number of patients diagnosed with lymphoma consented for a clinical trial / research study.</p> <p><b>Denominator:</b> All patients diagnosed with lymphoma.</p>	Nein	

## 15.5. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümergebühren (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Walter Baumann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGSMP, DGHO, DNVF, DGMS	Versorgungsforschung in der Onkologie	Ruhestand Zuvor: Winho GmbH Köln bis 31.03.2018
Prof. Dr. Andreas Buck	Ja Eisai	Ja DGN	Nein	Nein	Ja Bayer	Nein	Ja DGN	Lymphome	Universitätsklinikum Würzburg
Prof. Dr. Christian Buske	Ja Janssen, Roche, Gilead, Hexal, Celltrion	Ja Janssen, Roche, Pfizer, Gilead, Hexal	Ja Janssen	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, ASH, EHA, ESMO, DGIM, ISEH	Lymphome	Universitätsklinikum Ulm
Prof. Dr. Christoph F. Dietrich	Ja JAZZ, Hitachi, Mindray	Ja Siemens, Bracco, Falk, Pentax, Novartis, Supersonic, Mindray, Hitachi	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja EFSUMB	Im Tätigkeitsgebiet	Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim
Prof. Dr. Peter Dreger	Ja Riemser, Janssen, Gilead, Roche, Abbvie	Ja Riemser, Gilead/Kite, Sanofi	Ja Riemser	Nein	Nein	Nein	Ja DAG-KBT, EBMT, S3-Leitlinie CLL	HCT, CLL, Lymphome	Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. Martin Dreyling	Ja Bayer, Roche, Celgene, Pfizer, Gilead, Janssen,	Ja Celgene, Gilead, Janssen, Pfizer, Roche, Bayer	Ja Celgene, Janssen, Roche, Mundipharma	Nein	Nein	Nein	Ja ASH, DGHO, ASCO, EHA, ESMO, GLSG DSHNHL, MCL net, LRF	Maligne Lymphome	Klinikum der Universität München

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümergebiet (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
	Sandoz, Mundipharma								
Prof. Dr. Ulrich Dührsen	Nein	Ja Roche, Alexion, Abbvie, Update Hämatologie und Onkologie	BMBF, Deutsche Krebshilfe	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, Leitlinie aggressive Lymphome	Erkrankungen im blutbildenden System	Universitätsklinikum Essen
Prof. Dr. Falko Fend	Ja Janssen, Roche	Ja Roche	Ja DFG, Sander-Stiftung	Nein	Nein	Nein	Ja DGP, ESP, EAH	Pathologie & Pathophysiologie & molekulare Genetik maligner Lymphome	Universitätsklinikum Tübingen
PD Dr. Sebastian Fetscher	Ja IQWiG, EMA	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO	Stammzelltransplantation	Sana Kliniken Lübeck
Rainer Göbel	Nein	Ja Tumorzentrum Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Dt. Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V., Leukämie- & Lymphom-selbsthilfe Berlin e.V., Aplastische Anämie und PNH e.V.	Krebs und Arbeit, Krebs und Armut	Gemeinsames Krebsregister Leben nach Krebs! e.V. Zuvor: ASH Berlin, HWR Berlin, Biochrom GmbH, Dr. Mößler Laborsoftware
PD Dr. Valentin Goede	Ja Roche, Janssen, Gilead, Abbvie	Ja Roche, Janssen, Gilead	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, EHA, DGG, SIOG	Lymphome	St. Marien-Hospital Köln Zuvor: Universitätsklinikum Köln
Prof. Dr. Christian Görg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ultraschall-diagnostik	Universitätsklinikum Marburg

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümergebiet (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
							DEGUM		
Sonja Hackenberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Klinikum der Universität München
Ulrich Hackenberg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, ESMO, ASCO	Keine	Kompetenzzentrum Onkologie Zuvor: Universitätsklinikum Giessen
Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig	Ja Sander-Stiftung, DKG e.V., Bayer. Landesärztekammer	Ja Siemens, Prof. Dr. Klünemann, GE Healthcare, RG Gesellschaft für Information und Organisation GmbH, Thieme-Verlag	Ja Universität des Saarlandes, Aragon Pharmaceuticals, Astra Zeneca, Biogen, GE Healthcare, Pfizer, Roche	Ja Patent auf Messtechnik der PET, Universitätsklinikum Regensburg	Nein	Nein	Ja BLAEK, DGN, BDN, BGN	Referenz-Nuklearmediziner für die DSHNHL, Schwerpunkt PET/CT	Universität und Universitätsklinikum Regensburg
Prof. Dr. Klaus Herfarth	Nein	Nein	Ja Roche	Nein	Nein	Nein	Ja DEGRO	Behandlung von Lymphomen mit Bestrahlung mit Ionen	Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. Michael Herold	Ja Rentenversicherer, Roche	Ja Roche, KML	Ja Roche	Nein	Nein	Nein	Ja GLSG, GLA	Hämatologie/Onkologie	Helios Klinikum Erfurt
Prof. Dr. Georg Heß	Ja Roche, Celgene, Janssen, Novartis, Morphosys	Ja Roche, Celgene, Janssen, Morphosys	Ja Roche, CTI, Celgene	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, GLA, GSLG, EMCL	Lymphome	Universitätsklinikum Mainz

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Pia Heußner	Nein	Ja APOM, CPM, Elsevier-Verlag	Ja Dt. Krebshilfe	Nein	Nein	Nein	Ja PSO der DKG, DGHO	Entscheidungen am Lebensende	Klinikum Garmisch-Partenkirchen Zuvor: Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Axel Heyll	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, DAG-KBT	Stammzelltransplantationen	MDK Nordrhein
Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann	Ja Roche, Gilead	Ja Roche	Ja Roche, Janssen, Gilead	Nein	Nein	Nein	Ja Kompetenznetzwerk maligne Lymphome	Lymphome, akute Leukämien	Klinikum der Universität München
Dr. Eva Hilgenfeld	Ja MDK	Ja MDS	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, ESMO	Keine	MDK Nordrhein Zuvor: Onkologische Praxis
Dr. Ulrike Hotkamp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, DAG-KBT, GLA, Dt. Leukämie- und Lymphomhilfe e.V., Stiftung dt. Leukämie- und Lymphomhilfe	Keine	DLH e.V.
Dr. Markus Horneber	Nein	Ja Mundipharma, Roche, KOKON	Ja Dt. Krebshilfe	Nein	Nein	Nein	ASOR	Komplementärmedizin, Supportivtherapie, Kommunikation Arzt-Patientenbeziehung	Klinikum Nürnberg Zuvor: Praxis Dr. Grabowski, Nürnberg
PD Dr. Eva Hoster	Nein	Ja Celgene	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja GMDS	Lymphome	Klinikum der Universität München

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümergebiet (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Prof. Dr. Kai Hübel	Ja Roche, Sanofi, Servier, Celgene, Hexal	Ja Roche, Sanofi, Servier, cti	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DHGO, GLA	Lymphome, Stammzelltransplantation	Universitätsklinikum Köln
Tina Jakob	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied der Cochrane Haematological Malignancies Group	Universitätsklinikum Köln Zuvor: Kliniken Essen-Mitte
Prof. Dr. Wolfram Klapper	Ja Roche, Takeda, Amgen, Regeneron	Nein	Ja Roche, Takeda, Amgen, Regeneron	Nein	Nein	Nein	Ja DGP	Indolente Lymphome	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Prof. Dr. Sabine Kliesch	Ja AiCuris, Dr. Kade-Besins, Jenapharm	Ja Merck-Serono, Jenapharm, Dr. Kade-Besins, Ferring, Lilly, Boston-Scientific, Arbeitskreis Andrologie der DGU	Ja Dr. Kade-Besins, Galen-Pharma	Nein	Nein	Nein	Ja DGU, DGA, Dt. Krebsgesellschaft, Europäische Gesellschaft für Sexualmedizin	Fertilitätsstörungen beim Mann	Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. Frank-Michael Köhn	Nein	Ja Ferring, Lilly, Medical Tribune Verlagsgesellschaft, Akademie für Fort-	Ja PRA Health Sciences, Gilead	Nein	Nein	Nein	Ja Dt. Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, DGA, DGD, Arbeitskreis Andrologie der	Klinische Andrologie	Selbstständig

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
		und Weiterbildung der DGE					Dt. Dermatologischen Gesellschaft, Dt. Gesellschaft für Sexualmedizin		
Prof. Dr. Nicolaus Martin Kröger	Ja Sozialgerichte, Novartis, Alexion, Sanofi, Neovii, JAZZ, Amgen	Ja Neovii, Novartis, Celgene	Ja Neovii, Riemser, Pierre Fabre, Novartis, Celgene	Nein	Nein	Nein	Ja DAG-KBT, DGHO, EBMT, EHA	Stammzelltransplantation	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Prof. Dr. Ulrich Mansmann	Ja Boehringer-Ingelheim, Roche	Nein	Ja Boehringer-Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Ja GMDS, DFG	Prognostische Faktoren	Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Georg Maschmeyer	Ja Gilead	Ja Gilead, Pfizer, BMS, Janssen-Cilag, Merck-Serono, Celgene, Boehringer-Ingelheim, Basileas	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, Dt. Krebsgesellschaft, DAG-KBT, ASH, ESCMIO	Infektionen, Myelom, Leukämie, HNO	Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH Potsdam
Metz, Melanie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine	Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Oliver Micke	Ja Clinigen Specialty Pharmaceuticals	Ja Merck-Serono	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DEGRO, BVDST, Dt. Krebsgesellschaft, AG PRIO	Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen	Franziskus Hospital Bielefeld
Prof. Dr. Peter Möller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja KML, DGP	Maligne Lymphome	Universitätsklinikum Ulm



	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Monika Nothacker	Ja, IQWiG IQTiG	Ja, Vortrags-/oder Schulungstätigkeit ÄK Niedersachsen Berlin School of Public Health Berliner Urologische Gesellschaft DAG Selbsthilfe	Ja, DFG, DKG	Nein	Nein		Deutsche Krebsgesellschaft Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin: Sprecherin Fachbereich Leitlinien AWMF: Stellvertr. Leitung AWMF-IMWi	Leitlinien und leitlinienbasierte Qualitätsindikatoren	AWMF
PD Dr. rer. nat. Alexandra Nieters	Nein	Nein	BMBF	Nein	Nein	Ja Novartis	Ja Dt. Gesell. für Epidemiologie, Dt. Gesell. für Immunologie, European Society for Immunodeficiency	Epidemiologie	Universitätsklinikum Freiburg
Dr. Lars-Hendrik Nipken	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DKG, AIO, ASORS	Keine	Winkelwaldklinik Nordrach
Kerstin Paradies-Schödler	Ja Roche, Amgen	Ja Roche, Astra Zeneca	Nein	Nein	Nein	Nein	KOK	Keine	Amalie-Sieveking-Krankenhaus Hamburg Zuvor: Praxis Prof. Dr. Schmidt-Rhode
Prof. Dr. Thomas Pfluger	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DRG, EANM	Pädiatrische Nuklearmedizin	Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Christiane Pott	Ja Roche	Nein	Ja Roche	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO	Behandlung und Diag-	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
								Diagnostik von Lymphomen	
Dr. Johannes Rosenbruch	Nein	Ja Hospiz- und Palliativdienste, Christophorus Akademie München	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Dt. Gesell. für Palliativmedizin, S3-LL Palliativmedizin	Symptomkontrolle	Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Ernst Rummeny	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DRG	Onkologische Bildgebung	Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München
PD Dr. Michael Sandherr	Ja Roche	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Bayr. Krebs-gesellschaft	Keine	Praxis für Hämatologie und Onkologie, Weilheim
Prof. Dr. Heinz Schmidberger	Ja VARIAN	Ja Dt. Krebshilfe	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja ARO, DEGRO, DKG, ESTRO, ASTRO, ASCO	Maligne Lymphome, GI-Tumore, Urogenital-Tumore	Universitätsklinikum Mainz
Dr. Christian Schmidt	Ja Celgene, Takeda, Hexal, Amgen	Ja Gilead, Celgene	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja GLA, GSLG	Lymphome, Myelome, zelluläre Immun-therapie	Klinikum der Universität München
PD Dr. Christian Scholz	Ja Gilead, Janssen, Novartis, Roche, Amgen, BMS, Hexal	Ja Gilead, Janssen, Novartis, Roche, Sepropharm, Pfizer	Nein	Nein	Ja Astra Zeneca, BMS, Kite Pharma	Nein	Ja DGHO, ASH, ESO, Ostdt. Studiengesellschaft für Hämatologie und Onkologie, ASCO, GLSG	Lymphome	Vivantes Klinikum am Urban, Berlin Zuvor: Charité Universitätsmedizin Berlin

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümergebühren (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-Gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
PD Dr. Andreas Schüring	Ja Novartis	Ja Intensivkurs NRW	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Netzwerk Fertiprotekt e.V., S2k-LL Fertilitätsprotektion	Reproduktionsmedizin inkl. Fertilitätsprotektion	Universitätsklinikum Münster
PD Dr. Nicole Skoetz	Ja Cochrane Library, Cochrane Scientific Committee	Ja Cochrane Workshops, Cochrane Reviews	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja EbM-Netzwerk	Systemic Review, Metaanalysen	Universitätsklinikum Köln
Dr. Christoph Stoll	Nein	Ja Techniker Krankenkasse, Bayr. Krebsgesellschaft	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja PRIO, DKG, DGHO, ESMO	Supportive Onkologie, Komplementärmedizin	Dt. Rentenversicherung Nordbayern, Klinik Herzoghöhe
Dr. Corinna Trenker	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DEGUM, DEGIM, GLA	Lymphome	Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg
Prof. Dr. Lorenz Trümper	Ja DFG	Nein	Ja BMBF	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, ASH, GLA	Lymphome	Universitätsklinikum Göttingen
Dr. rer. nat. Michael Unterhalt	Nein	Nein	Ja Roche, Janssen	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, GLA, GLSG	Lymphome	Klinikum der Universität München
PD Dr. Andreas Viardot	Ja Amgen, BMS, Pfizer, Roche, Kite, Gilead	Ja Roche, Pfizer, Amgen, BMS, Celgene	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja GLA	Lymphome	Universitätsklinikum Ulm
PD Dr. Bastian von Tresckow	Ja Takeda, Novartis, MSD	Ja Takeda, Amgen, Celgene, Novartis	Ja Takeda, Novartis, MSD	Nein	Nein	Nein	Ja GSHG, GLA	Keine	Universitätsklinikum Köln

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümergebiet (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-Gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
Dr. Oliver Weigert	Ja Roche, Incyte	Ja EHA, DGHO	Ja Roche, Novartis, DFG, Dt. Krebshilfe	Nein	Nein	Nein	Ja GLSG, GLA	Klinische und translationale Forschung beim Foll. Lymphom und Mantelzellymphom	Klinikum der Universität München
Dr. Manfred Wick	DGLN	DGLN	Nein	Nein	Nein	Nein	DGLN, DGKL	Liquordiagnostik, Eisenstoffwechsel, Hämatologie, Lymphome	Berentet, zuvor Klinikum der Universität München
Prof. Dr. Mathias Witzens-Härig	Ja Roche, BMS, Pfizer, Novartis	Ja Roche, Novartis, Pfizer, Janssen, Riemser	Ja Pfizer	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO	Lymphome	Universitätsklinikum Heidelberg
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGHO: Medizinischer Leiter	Koordination von Onkopedia Leitlinien	Charité Universitätsmedizin Berlin DGHO
Dr. Anna-Katharina Zoellner	Ja Hexal, Abbvie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja DGHO, GLA	Maligne Lymphome	Klinikum der Universität München
Dipl. Soz.Wiss. Thomas Langer	Nein	Ja AWMF (Vortrag zu Col)	Nein	Nein	Nein	Nein	DNEbM	Leitlinien, Interessenkonfliktmanagement	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Dr. Friederike Mumm	Nein	Ja Servier	Nein	Nein	Nein	Nein	Vorstand TZM AG Psychoonkologie DGHO, PSO,	PROs bei onkolog. Patienten,	Med. III, Klinikum der Universität München

	Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit <sup>1</sup>	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften <sup>2</sup>	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) <sup>3</sup>	Eigentümerinteresse (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) <sup>4</sup>	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds <sup>5</sup>	Persönliche Beziehungen <sup>6</sup>	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/Berufsverbände, andere Leitlinien-gruppen <sup>7</sup>	wissenschaftliche oder persönliche Interessen <sup>8</sup>	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
							IPOS, Marburger Bund	Kommunikation	
Dr. Henning Adam	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)
PD Dr. Simone Wesselmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	Qualitätssicherung in onkolog. Versorgungsstrukturen Auswertung von Qualitätsindikatoren	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.,
Marius Goldkuhle	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Evidenzbasierte Medizin, Methodikforschung	Universitätsklinikum Köln
Dipl. Bibl. Ina Monsef	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätsklinikum Köln

1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

## 16. Literatur

1. Oliansky, D.M., et al., *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review*. Biol Blood Marrow Transplant, 2010. **16**(4): p. 443-68.
2. Schaaf, M., et al., *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**: p. CD007678.
3. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. Bmj, 2008. **336**(7650): p. 924-6.
4. Balshem, H., et al., *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011. **64**(4): p. 401-6.
5. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias)*. J Clin Epidemiol, 2011f. **64**(4): p. 407-15.
6. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency*. J Clin Epidemiol, 2011c. **64**(12): p. 1294-302.
7. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision*. J Clin Epidemiol, 2011a. **64**(12): p. 1283-93.
8. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness*. J Clin Epidemiol, 2011b. **64**(12): p. 1303-10.
9. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias*. J Clin Epidemiol, 2011d. **64**(12): p. 1277-82.
10. Guyatt, G.H., et al., *GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence*. J Clin Epidemiol, 2011e. **64**(12): p. 1311-6.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].
12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), D.K.D., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0*. 2017. 2017, Berlin.
13. Goede, V., et al., *Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions*. N Engl J Med, 2014. **370**(12): p. 1101-10.
14. Fischer, K., et al., *Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. N Engl J Med, 2019. **380**(23): p. 2225-2236.
15. Adams, H.J., R.A. Nievelstein, and T.C. Kwee, *Prognostic value of interim and end-of-treatment FDG-PET in follicular lymphoma: a systematic review*. Ann Hematol, 2016. **95**(1): p. 11-8.
16. Adams, H.J., R.A. Nievelstein, and T.C. Kwee, *Systematic Review on the Additional Value of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in Staging Follicular Lymphoma*. Journal of Computer Assisted Tomography, 2017. **41**(1): p. 98-103.
17. Meignan, M., et al., *Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies*. J Clin Oncol, 2016.
18. Pyo, J., et al., *End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Cancer Research, 2013. **19**(23): p. 6566-77.
19. Trotman, J., et al., *Prognostic value of PET-CT after first-line therapy in patients with follicular lymphoma: a pooled analysis of central scan review in three multicentre studies.[Erratum appears in Lancet Haematol. 2014 Oct;1(1):e16; PMID: 27030063]*. The Lancet Haematology, 2014. **1**(1): p. e17-27.
20. Abou-Nassar, K.E., et al., *Patterns of use of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for initial staging of grade 1-2 follicular lymphoma and its impact on initial treatment strategy in the National Comprehensive Cancer Network Non-Hodgkin Lymphoma Outcomes database*. Leuk Lymphoma, 2013. **54**(10): p. 2155-62.
21. Adams, H.J.A., et al. *Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: Prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET*. European radiology, 2013. 2271-8 DOI: 10.1007/s00330-013-2835-9.
22. Albano, D., et al., *Comparison between whole-body MRI with diffusion-weighted imaging and PET/CT in staging newly diagnosed FDG-avid lymphomas*. Eur J Radiol, 2016. **85**(2): p. 313-8.
23. Alcantara, M., et al., *PET/CT before autologous stem cell transplantation predicts outcome in refractory/relapsed follicular lymphoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015. **42**(2): p. 215-21.

24. Bishu, S., et al., *Predictive value and diagnostic accuracy of F-18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography treated grade 1 and 2 follicular lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2007. **48**(8): p. 1548-55.
25. Bodet-Milin, C., et al., *Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma*. *Haematologica*, 2008. **93**(3): p. 471-2.
26. Cho, S.F., et al., *Utilization of 18F-FDG PET/CT as a staging tool in patients with newly diagnosed lymphoma*. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015. **31**(3): p. 130-7.
27. Dupuis, J., et al., *Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(35): p. 4317-22.
28. Gomez Leon, N., et al., *Multicenter Comparison of Contrast-Enhanced FDG PET/CT and 64-Slice Multi-Detector-Row CT for Initial Staging and Response Evaluation at the End of Treatment in Patients With Lymphoma*. *Clin Nucl Med*, 2017.
29. Janikova, A., et al., *Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: the end of a dilemma?* *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008. **8**(5): p. 287-93.
30. Karam, M., et al., *Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas*. *Cancer*, 2006. **107**(1): p. 175-83.
31. Kostakoglu, L., et al., *FDG-PET is prognostic and predictive for progression-free survival in relapsed follicular lymphoma: exploratory analysis of the GAUSS study*. *Leuk Lymphoma*, 2016: p. 1-10.
32. Le Dortz, L., et al., *Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. **37**(12): p. 2307-14.
33. Lee, E.Y., et al., *Bone marrow uptake of indolent non-Hodgkin lymphoma on PET/CT with histopathological correlation*. *Nucl Med Commun*, 2015. **36**(10): p. 1035-41.
34. Lopci, E., et al., *FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2012. **39**(5): p. 864-871.
35. Lu, Z., et al., *The prognostic value of mid- and post-treatment [(18)F]fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in indolent follicular lymphoma*. *Ann Nucl Med*, 2014. **28**(8): p. 805-11.
36. Luminari, S., et al., *The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLLO5 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(8): p. 2108-12.
37. Luminari, S., et al., *The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLLO5 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL)*. *Ann Oncol*, 2014. **25**(2): p. 442-7.
38. Luminari, S., et al., *Positron emission tomography response and minimal residual disease impact on progression-free survival in patients with follicular lymphoma. A subset analysis from the FOLLO5 trial of the Fondazione Italiana Linfomi*. *Haematologica*, 2016. **101**(2): p. e66-8.
39. Mosavi, F., et al., *Whole-body diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT can discriminate between different lymphoma subtypes*. *Clin Radiol*, 2015. **70**(11): p. 1229-36.
40. Ngeow, J.Y., et al., *High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(9): p. 1543-7.
41. Perry, C., et al., *The Value of PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Patients With Follicular Lymphoma*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(9): p. e2910.
42. Rai, A., et al., *Patterns of use and survival outcomes of positron emission tomography for initial staging in elderly follicular lymphoma patients*. *Leukemia & Lymphoma*, 2016: p. 1-11.
43. Trotman, J., et al., *Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants*. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(23): p. 3194-200.
44. 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*, 2018. **19**(11): p. 1530-1542.
45. Ujjani, C.S., et al., *(18) F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma*. *British Journal of Haematology*, 2016. **174**(3): p. 410-6.
46. Ulaner, G.A., et al., *False-Positive [18F]fluorodeoxyglucose-avid lymph nodes on positron emission tomography-computed tomography after allogeneic but not autologous stem-cell transplantation in patients with lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(1): p. 51-6.



47. Wirth, A., et al., *Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. 71(1): p. 213-9.
48. Wong-Sefidan, I., et al., *[18F] Positron emission tomography response after rituximab-containing induction therapy in follicular lymphoma is an independent predictor of survival after adjustment for FLIPI in academic and community-based practice*. Leuk Lymphoma, 2016: p. 1-7.
49. Zinzani, P.L., et al., *Predictive role of positron emission tomography in the outcome of patients with follicular lymphoma*. Clin Lymphoma Myeloma, 2007. 7(4): p. 291-5.
50. Ha, C.S., et al. *A prospective randomized study to compare the molecular response rates between central lymphatic irradiation and intensive alternating triple chemotherapy in the treatment of stage I-III follicular lymphoma*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2005. 188-93 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.027.
51. Hoskin, P.J., et al. *4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial*. The Lancet. Oncology, 2014. 457-63 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70036-1.
52. Lowry, L., et al. *Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2011. 86-92 DOI: 10.1016/j.radonc.2011.05.013.
53. MacManus, M.P. and R.T. Hoppe, *Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University*. Journal of Clinical Oncology, 1996. 14(4): p. 1282-1290.
54. Ruella, M., et al., *Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2016. 94(4): p. 783-91.
55. Stuschke, M., et al., *Extended field and total central lymphatic radiotherapy in the treatment of early stage lymph node centroblastic-centrocytic lymphomas: results of a prospective multicenter study*. Study Group NHL-fruhe Stadien. Cancer, 1997. 80(12): p. 2273-84.
56. Vargo, J.A., et al., *What is the optimal management of early-stage low-grade follicular lymphoma in the modern era?* Cancer, 2015. 121(18): p. 3325-34.
57. Herfarth, K., et al., *Rituximab with Involved Field Irradiation for Early Stage Nodal Follicular Lymphoma: Results of the MIR Study*. 2018, submitted.
58. Witzens-Harig, M., et al., *Treatment of limited stage follicular lymphoma with Rituximab immunotherapy and involved field radiotherapy in a prospective multicenter Phase II trial-MIR trial*. BMC Cancer, 2011. 11: p. 87.
59. MacManus, M., et al., *Randomized Trial of Systemic Therapy After Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early-Stage Follicular Lymphoma: TROG 99.03*. J Clin Oncol, 2018: p. JCO2018779892.
60. Itchaki, G., et al., *Anthracycline-containing regimens for treatment of follicular lymphoma in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(7): p. Cd008909.
61. Lepretre, S., et al., *Systematic review of the recent evidence for the efficacy and safety of chlorambucil in the treatment of B-cell malignancies*. Leukemia & Lymphoma, 2016. 57(4): p. 852-65.
62. Papaioannou, D., et al., *Rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma (review of Technology Appraisal No. 110): a systematic review and economic evaluation*. Health Technology Assessment (Winchester, England), 2012. 16(37): p. 1-253, iii-iv.
63. Rose, A.C., et al., *A systematic literature review and meta-analysis of radioimmunotherapy consolidation for patients with untreated follicular lymphoma*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 2012. 12(6): p. 393-9.
64. Schulz, H., et al., *Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd003805.
65. Schulz, H., et al., *Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the National Cancer Institute, 2007. 99(9): p. 706-14.
66. Siddhartha, G. and P. Vijay, *R-CHOP versus R-CVP in the treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis and critical appraisal of current literature*. Journal of hematology & oncology, 2009. 2: p. 14.
67. Brice, P., et al., *Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 1997. 15(3): p. 1110-7.



68. Czuczman, M.S., et al., *Chemoimmunotherapy with ofatumumab in combination with CHOP in previously untreated follicular lymphoma*. British Journal of Haematology, 2012. 157(4): p. 438-45.
69. Davies, A., et al., *Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Haematol, 2017. 4(6): p. e272-e282.
70. Davies, A., et al. *Subcutaneous rituximab and chemotherapy achieves similar overall response rates to intravenous rituximab in first-line follicular lymphoma: Efficacy and safety results of the phase III Sabrina study*. Haematologica, 2014. 225.
71. Davies, A., et al., *Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study*. Lancet Oncol, 2014. 15(3): p. 343-52.
72. Davies, A., et al. *Subcutaneous rituximab and chemotherapy achieves similar trough levels, safety, and response as intravenous Rituximab in first-line follicular lymphoma: Stage 1 results of the phase 3 SABRINA study*. Haematologica, 2013. 131-2.
73. El-Galaly, T.C., et al., *A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait*. Br J Haematol, 2015. 169(3): p. 435-44.
74. Federico, M., et al. *R-CVP vs R-CHOP vs R-FM for the initial treatment of patients with advanced stage follicular lymphoma. Preliminary results of FOLL05 iil trial*. Annals of oncology, 2011. 128.
75. Federico, M., et al. *R-CVP versus R-CHOP versus R-FM as first-line therapy for advanced-stage follicular lymphoma: Final results of FOLL05 trial from the Fondazione Italiana Linfomi (FIL)*. Journal of clinical oncology, 2012.
76. Federico, M., et al. *R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013. 1506-13 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.0866.
77. Galimberti, S., et al., *Minimal residual disease after conventional treatment significantly impacts on progression-free survival of patients with follicular lymphoma: the FIL FOLL05 trial*. Clin Cancer Res, 2014. 20(24): p. 6398-405.
78. Luminari, S., et al. *Updated results of the FOLL05 phase III trial from the Fondazione Italiana Linfomi comparing R-CVP, R-CHOP, and R-FM in patients with advanced follicular lymphoma*. Journal of clinical oncology, 2014.
79. Luminari, S., et al., *Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma*. J Clin Oncol, 2017: p. Jco2017741652.
80. Marcheselli, L., et al. *Prognostic roles of absolute monocyte and absolute lymphocyte counts in patients with advanced-stage follicular lymphoma in the rituximab era: an analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi*. British journal of haematology, 2015. 544-51 DOI: 10.1111/bjh.13332.
81. Luminari, S., et al., *Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP Versus R-CHOP Versus R-FM for the Initial Treatment of Patients With Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma*. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(7): p. 689-696.
82. Burke, J.M., et al., *Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 2016. 16(4): p. 182-190.e1.
83. Flinn, I., et al., *FIRST-LINE TREATMENT OF INHL OR MCL PATIENTS WITH BR OR R-CHOP/R-CVP: RESULTS OF THE BRIGHT 5-YEAR FOLLOW-UP STUDY*. Hematological Oncology, 2017. 35: p. 140-141.
84. Flinn, I.W., et al. *Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study*. Blood, 2014. 2944-52 DOI: 10.1182/blood-2013-11-531327.
85. Grigg, A., et al., *Safety and efficacy of Obinutuzumab with CHOP or bendamustine in previously untreated follicular lymphoma*. Haematologica, 2016. 23: p. 23.
86. McClanahan, F., et al., *Final results of a randomized trial comparing 1, 3, or 6 infusions of Rituximab plus 6 cycles CHOP provide valuable preliminary data towards a more cost-effective and safer treatment of advanced follicular lymphoma*. American Journal of Hematology, 2012. 87(10): p. E68-E71.
87. Hensel, M., et al. *How much rituximab is needed for patients with follicular non-Hodgkins lymphoma: a multicenter, randomized trial comparing 1,3 or 6 infusions of rituximab added to 6 cycles of CHOP chemotherapy (HD2000-trial) [Abstract No. 251]*. Annals of oncology, 2005. 110.

88. Herold, M., et al. *Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007. 1986-92 DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4618.
89. Hiddemann, W., 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, 2005. 3725-32 DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016.
90. Kimby, E., et al. *Two courses of four weekly infusions of rituximab with or without interferon-alpha2a: Final results from a randomized phase III study in symptomatic indolent B-cell lymphomas*. Leukemia & lymphoma, 2015. 2598-607 DOI: 10.3109/10428194.2015.1014363.
91. Kimby, E., et al. *Rituximab (R) in combination with interferon-A2A (IFN) shows better response than single r in patients with follicular or other CD201 low-grade (indolent) lymphoma. A randomized phase III study from the nordic lymphoma group*. Annals of oncology, 2011. 128.
92. Marcus, R., et al. *Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2008. 4579-86 DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5376.
93. Marcus, R., et al., *Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma*. N Engl J Med, 2017. 377(14): p. 1331-1344.
94. Marcus, R.E., et al., *Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study*. Blood, 2016. 128(22): p. 6-6.
95. Hiddemann, W., et al., *Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety*. J Clin Oncol, 2018. 36(23): p. 2395-2404.
96. Nastoupil, L.J., et al., *Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era*. British Journal of Haematology, 2016. 172(5): p. 724-34.
97. Press, O.W., et al. *A phase III randomized intergroup trial (SWOG S0016) of CHOP chemotherapy plus rituximab vs. CHOP chemotherapy plus iodine-131-tositumomab for the treatment of newly diagnosed follicular non-Hodgkin's lymphoma [abstract no. 98]*. Blood, 2011.
98. Press, O.W., et al. *A phase III randomized intergroup trial (S0016) comparing CHOP plus rituximab with CHOP plus iodine-131-tositumomab for front-line treatment of follicular lymphoma: Results of subset analyses and a comparison of prognostic models*. Journal of clinical oncology, 2012.
99. Press, O.W., et al., *A comparative analysis of prognostic factor models for follicular lymphoma based on a phase III trial of CHOP-rituximab versus CHOP + 131iodine--tositumomab*. Clinical Cancer Research, 2013. 19(23): p. 6624-32.
100. Press, O.W., et al. *Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131)iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma: SWOG S0016*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013. 314-20 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.4101.
101. Rummel, M.J., 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*. Journal of clinical oncology, 2012.
102. Rummel, M.J., et al., *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial.[Erratum appears in Lancet. 2013 Apr 6;381(9873):1184]*. Lancet, 2013. 381(9873): p. 1203-10.
103. Salles, G., et al., *Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study*. Blood, 2008. 112(13): p. 4824-31.
104. Yuda, S., et al., *Influence of the watch and wait strategy on clinical outcomes of patients with follicular lymphoma in the rituximab era*. Annals of Hematology, 2016. 95(12): p. 2017-2022.
105. Ardeschna, K.M., et al. *Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial*. The Lancet. Oncology, 2014. 424-35 DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
106. Ardeschna, K.M., et al., *Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2003. 362(9383): p. 516-22.

107. Martinelli, G., et al., *Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98*. J Clin Oncol, 2010. **28**(29): p. 4480-4.
108. Baldo, P., et al., *Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(1): p. CD004629.
109. Dreyling, M., et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2017.
110. Freedman, A., *Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management*. Am J Hematol, 2015. **90**(12): p. 1171-8.
111. Greenhalgh, J., et al., *Rituximab for the first-line maintenance treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma : a NICE single technology appraisal*. Pharmacoeconomics, 2013. **31**(5): p. 403-13.
112. Kuruvilla, J., et al., *A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: joint consensus of the Lymphoma Canada Scientific Advisory Board*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 2015. **15**(2): p. 59-74.
113. McNamara, C., et al., *Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma*. Br J Haematol, 2012. **156**(4): p. 446-67.
114. Nabhan, C., et al., *A systematic review of comparative schedule-related toxicities with maintenance rituximab in follicular and mantle cell lymphomas*. Leukemia & Lymphoma, 2014. **55**(6): p. 1288-94.
115. Provencio Pulla, M., et al., *SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma*. Clin Transl Oncol, 2015. **17**(12): p. 1014-9.
116. Rohatiner, A.Z., et al., *Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 2005. **23**(10): p. 2215-23.
117. Schaaf, M., et al., *High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **1**: p. CD007678.
118. Vidal, L., et al., *Rituximab as maintenance therapy for patients with follicular lymphoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. Cd006552.
119. Vidal, L., et al., *Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Journal of the National Cancer Institute, 2011. **103**(23): p. 1799-806.
120. Vidal, L., et al., *Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis*. Eur J Cancer, 2017. **76**: p. 216-225.
121. Wang, B., et al., *Intensified therapy followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT) versus conventional therapy as first-line treatment of follicular lymphoma: a meta-analysis*. Hematol Oncol, 2013. **31**(1): p. 29-33.
122. Zinzani, P.L., et al., *SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma*. Am J Hematol, 2013. **88**(3): p. 185-92.
123. Barta, S.K., et al., *Randomized phase 3 study in low-grade lymphoma comparing maintenance anti-CD20 antibody with observation after induction therapy: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1496)*. Cancer, 2016. **122**(19): p. 2996-3004.
124. Freedman, A., et al. *Placebo-controlled phase III trial of patient-specific immunotherapy with mitumprotimut-T and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after rituximab in patients with follicular lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2009. 3036-43 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8903.
125. Gonzalez, H. and T. Cazaentre *90Y - Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) consolidation of first remission in advanced stage follicular non-hodgkin's lymphoma : first results of the international randomized phase 3 first-line trial (FIT) in 414 patients. [French]*. Medecine Nucleaire, 2008. S1-s7 DOI: 10.1016/S0928-1258%2808%2973836-1.
126. Hagenbeek, A., et al. *90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin(R)) Consolidation of First Remission in Advanced Stage Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: First Results of the International Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial (FIT) in 414 Patients*. Blood, 2007.
127. Morschhauser, F., et al. *90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2013. 1977-83 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.6400.
128. D'Amore, F.D., et al. *Analysis of quality of life (QOL) from the phase 3 randomized first-line indolent trial in patients with advanced follicular lymphoma receiving consolidation therapy with 90y-ibritumomab Tiuxetan [Abstract No. 0802]*. Haematologica, the hematology journal: abstract book, 2008. 819-20.

129. Vitolo, U., et al. *CONSOLIDATION OF FIRST REMISSION WITH 90YIBRITUMOMAB TIUXETAN IN ADVANCED FOLLICULAR NONHODGKIN'S LYMPHOMA (FL): RESULTS FROM THE PHASE 3 RANDOMIZED FIRST-LINE INDOLENT TRIAL (FIT) [Abstract No. 738P]*. Annals of oncology, 2008. 231-2.
130. Vitolo, U., et al. *Consolidation of first remission with 90yibrutumomab tiuxetan in advanced follicular nonHodgkin's lymphoma (FL): results from the phase 3 randomized first-line indolent trial (FIT) [Abstract No. 738P]*. Annals of oncology, 2009. 231-2.
131. Delaloye, A.B., et al. *Dosimetry of 90Y-ibritumomab tiuxetan as consolidation of first remission in advanced-stage follicular lymphoma: results from the international phase 3 first-line indolent trial*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 2009. 1837-43 DOI: 10.2967/jnumed.109.067587.
132. Gondek, K., et al. *Health-Related Quality of Life in Patients with Advanced-Stage Follicular Lymphoma Receiving Consolidation with 90Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin(R)) of First Remission: Results from the Randomized Phase 3 First-Line Indolent Trial (FIT)*. Blood, 2007.
133. Morschhauser, F., 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*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2008. 5156-64 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.2015.
134. Hagenbeek, A., *Rituximab maintenance versus radio-immunotherapy consolidation in first remission follicular non-Hodgkin lymphoma*. Transfus Apher Sci, 2013. 49(1): p. 43.
135. Kahl, B.S., et al., *Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402*. J Clin Oncol, 2014. 32(28): p. 3096-102.
136. Levy, R., et al. *Active idiotypic vaccination versus control immunotherapy for follicular lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2014. 1797-803 DOI: 10.1200/JCO.2012.43.9273.
137. Neelapu, S.S., et al. *Phase III randomized trial of patient-specific vaccination for previously untreated patients with follicular lymphoma in first complete remission: protocol summary and interim report*. Clinical lymphoma, 2005. 61-4.
138. Salar, A., et al., *Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study*. J Clin Oncol, 2014. 32(17): p. 1782-91.
139. Smith, S.M., et al. *Recombinant interferon-alpha2b added to oral cyclophosphamide either as induction or maintenance in treatment-naive follicular lymphoma: final analysis of CALGB 8691*. Leukemia & lymphoma, 2009. 1606-17 DOI: 10.1080/10428190903093807.
140. Taverna, C., et al., *Rituximab Maintenance for a Maximum of 5 Years After Single-Agent Rituximab Induction in Follicular Lymphoma: Results of the Randomized Controlled Phase III Trial SAKK 35/03*. J Clin Oncol, 2016. 34(5): p. 495-500.
141. Taverna, C.J., et al. *Rituximab maintenance treatment for a maximum of 5 years in follicular lymphoma: Safety analysis of the randomized phase III trial sakk 35/03*. Blood, 2010.
142. Shadman, M., et al., *Continued Excellent Outcomes in Previously Untreated Patients With Follicular Lymphoma After Treatment With CHOP Plus Rituximab or CHOP Plus 131I-Tositumomab: Long-Term Follow-Up of Phase III Randomized Study SWOG-S0016*. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(7): p. 697-703.
143. Oliansky, D.M., et al., *The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review*. Biology of Blood & Marrow Transplantation, 2010. 16(4): p. 443-68.
144. Police, R.L., et al., *Randomized controlled trials in relapsed/refractory follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2016. 22(5): p. 666-78.
145. Wake, B., et al., *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 Technology Assessment (Winchester, England), 2002. 6(3): p. 1-85.
146. Yuan, T., et al., *Weekly versus biweekly bortezomib given in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis*. PLoS One, 2017. 12(5): p. e0177950.
147. Andorsky, D.J., et al. *MAGNIFY: A phase 3B, randomized trial of lenalidomide plus rituximab induction and maintenance therapy followed by lenalidomide single-agent versus rituximab maintenance in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL)*. Journal of clinical oncology, 2014.
148. Andorsky, D.J., et al. *MAGNIFY: A randomized, phase 3b trial in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL) investigating lenalidomide plus rituximab (R2) induction followed by maintenance R2 followed by lenalidomide versus R2 induction followed by rituximab (R) maintenance*. Journal of clinical oncology, 2015.



149. Bari, A., et al., *A Multicenter Phase II Study of Twice-Weekly Bortezomib plus Rituximab in Patients with Relapsed Follicular Lymphoma: Long-Term Follow-Up*. *Acta Haematologica*, 2017. **137**(1): p. 7-14.
150. Barr, P.M., et al., *Phase 2 study of idelalisib and entospletinib: pneumonitis limits combination therapy in relapsed refractory CLL and NHL*. *Blood*, 2016. **127**(20): p. 2411-5.
151. Bartlett, N.L., et al., *Single-Agent Ibrutinib in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: A Phase 2 Consortium Trial*. *Blood*, 2017. **26**: p. 26.
152. Batlevi, C.L., et al., *A phase 2 study of mocetinostat, a histone deacetylase inhibitor, in relapsed or refractory lymphoma*. *British Journal of Haematology*, 2017. **178**(3): p. 434-441.
153. Bennani, N.N., et al., *Efficacy of the oral mTORC1 inhibitor everolimus in relapsed or refractory indolent lymphoma*. *American Journal of Hematology*, 2017. **92**(5): p. 448-453.
154. Bento, L., et al., *Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party*. *Bone Marrow Transplant*, 2017.
155. Bosly, A., et al., *A randomized study of interferon alpha-2b versus no treatment as consolidation after high dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsed lymphoma*. *Oncologist*, 2013. **18**(11): p. 1189.
156. Casulo, C., et al., *AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION IMPROVES SURVIVAL IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA EXPERIENCING EARLY THERAPY FAILURE AFTER FRONTLINE CHEMOIMMUNOTHERAPY: AN NLCS AND CIBMTR ANALYSIS*. *Hematological Oncology*, 2017. **35**: p. 222-223.
157. Cheah, C.Y., et al., *Dulanermin with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell lymphoma: an open-label phase 1b/2 randomised study*. *The Lancet Haematology*, 2015. **2**(4): p. e166-74.
158. Coiffier, B., et al. *Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial*. *The Lancet. Oncology*, 2011. 773-84 DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70150-4.
159. Zinzani, P.L., et al. *Bortezomib plus rituximab versus rituximab in patients with high-risk, relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive follicular lymphoma: subgroup analysis of a randomized phase 3 trial*. *Journal of hematology & oncology*, 2012. 67 DOI: 10.1186/1756-8722-5-67.
160. Eyre, T.A., et al., *Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma*. *British Journal of Haematology*, 2017. **24**: p. 24.
161. Forstpointner, R., et al., *Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. *Blood*, 2006. **108**(13): p. 4003-8.
162. Fowler, N.H., et al. *A phase 3 study of ibrutinib in combination with either bendamustine and rituximab (BR) or rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in patients with previously treated follicular lymphoma or marginal zone lymphoma*. *Journal of clinical oncology*, 2014.
163. Gopal, A.K., et al., *PI3K  $\delta$  Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma*. *The New England journal of medicine*, 2014. **370**(11): p. 1008-1018.
164. Gopal, A.K., et al., *Ibrutinib as Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results From the Open-Label, Multicenter, Phase II DAWN Study*. *J Clin Oncol*, 2018: p. Jco2017768853.
165. Goy, A., et al., *A phase 2 study of inotuzumab ozogamicin in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma refractory to rituximab alone, rituximab and chemotherapy, or radioimmunotherapy*. *British Journal of Haematology*, 2016. **174**(4): p. 571-81.
166. Hainsworth, J.D., et al. *Rituximab +/- bevacizumab for patients with previously treated follicular non-hodgkins lymphoma: A randomized phase II trial of the sarah cannon research institute*. *Blood*, 2012.
167. Hainsworth, J.D., et al. *Rituximab with or without bevacizumab for the treatment of patients with relapsed follicular lymphoma*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2014. 277-83 DOI: 10.1016/j.clml.2014.02.010.
168. Ito, Y., et al., *Clinical outcomes of allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory follicular lymphoma: a retrospective analysis by the Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group*. *Int J Hematol*, 2013. **98**(4): p. 463-71.

169. Itoh, K., et al., *Randomized phase II study of a bendamustine monotherapy schedule for relapsed or refractory low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma (RABBIT-14)*. *Leukemia & Lymphoma*, 2017: p. 1-8.
170. Jurinovic, V., et al., *Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma- Retrospective Analysis of 2 Randomized Trials of the <em>German Low Grade Lymphoma Study Group</em> (<em>GLSG</em>)*. *Blood*, 2016. **128**(22): p. 3464-3464.
171. Klyuchnikov, E., et al., *Reduced-Intensity Allografting as First Transplantation Approach in Relapsed/Refractory Grades One and Two Follicular Lymphoma Provides Improved Outcomes in Long-Term Survivors*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. **21**(12): p. 2091-9.
172. Klyuchnikov, E., et al., *Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 2016. **51**(1): p. 58-66.
173. Laport, G.G., et al., *Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. **22**(8): p. 1440-1448.
174. Le Gouill, S., et al., *Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study*. *Haematologica*, 2011. **96**(8): p. 1128-35.
175. Leonard, J., et al. *AUGMENT: A phase 3, randomized trial to compare efficacy and safety of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (NHL)*. *Journal of clinical oncology*, 2014.
176. Leonard, J., et al. *AUGMENT: A randomized, phase 3 trial in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) to compare efficacy and safety of lenalidomide plus rituximab (R2) versus placebo plus rituximab*. *Journal of clinical oncology*, 2015.
177. Leonard, J.P., et al., *Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance)*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(31): p. 3635-40.
178. Lesokhin, A.M., et al., *Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. **34**(23): p. 2698-704.
179. Lunning, M.A., et al., *The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapsed and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of <12 months*. *British Journal of Haematology*, 2016. **173**(2): p. 260-4.
180. Metzner, B., et al., *Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation*. *Ann Oncol*, 2013. **24**(6): p. 1609-15.
181. Miller, B.W., et al., *FDA approval: idelalisib monotherapy for the treatment of patients with follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(7): p. 1525-9.
182. Montoto, S., et al., *Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party*. *Haematologica*, 2013. **98**(7): p. 1014-21.
183. Morschhauser, F., et al. *Preliminary results of a phase II randomized study (ROMULUS) of polatuzumab vedotin (PoV) or pinatuzumab vedotin (PiV) plus rituximab (RTX) in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL)*. *Journal of clinical oncology*, 2014.
184. Noriega, V., et al., *Long term follow-up of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic stem cell transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma*. *Leuk Res*, 2014. **38**(7): p. 737-43.
185. Pettengell, R., et al., *Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(13): p. 1624-30.
186. Pisani, F., et al., *Long term efficacy and safety of Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab regimen followed by (90)Y-ibritumomab tiuxetan consolidation for the treatment of relapsed grades 1 and 2 follicular lymphoma*. *Exp Hematol Oncol*, 2015. **4**: p. 17.
187. Puvvada, S.D., et al., *Phase 2 Open-Label Study of Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Advanced, Newly Diagnosed, and Relapsed/Refractory Mantle-Cell and Indolent Lymphomas*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 2017. **19**: p. 19.
188. Quackenbush, R.C., et al., *Patients with relapsed follicular lymphoma treated with rituximab versus tositumomab and iodine I-131 tositumomab*. *Leuk Lymphoma*, 2015. **56**(3): p. 779-81.

189. Radford, J., et al., *Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (BO21000)*. *Blood*, 2013. **122**(7): p. 1137-43.
190. Ribrag, V., et al. *Efficacy and toxicity of two schedules of bortezomib in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma: a randomised phase II trial from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)*. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2013. **904-10** DOI: 10.1016/j.ejca.2012.11.015.
191. Ribrag, V., et al. *Final results of a randomized phase 2 multicenter study of two bortezomib schedules in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma. Groupe d'Etude des Lymphomes De l'Adulte (GELA) study FL-05*. *Blood*, 2010.
192. Robinson, S.P., et al., *The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT*. *Bone Marrow Transplant*, 2013. **48**(11): p. 1409-14.
193. Robinson, S.P., et al., *Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT*. *Ann Oncol*, 2016.
194. Rossi, G., et al., *The use of anthracycline at first-line compared to alkylating agents or nucleoside analogs improves the outcome of salvage treatments after relapse in follicular lymphoma The REFOLL study by the Fondazione Italiana Linfomi*. *American Journal of Hematology*, 2015. **90**(1): p. 56-61.
195. Rummel, M., et al., *Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(1): p. 57-66.
196. Rummel, M.J., et al. *Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab in patients with relapsed follicular, indolent and mantle cell lymphomas - final results of the randomized phase III study NHL 2-2003 on behalf of the STIL (study group indolent lymphomas, Germany) [abstract]*. *Blood*, 2010.
197. Salles, G.A., et al., *Obinutuzumab (GA101) in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(23): p. 2920-6.
198. Salles, G., et al., *Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study*. *Haematologica*, 2016. **15**: p. 15.
199. Sehn, L.H., et al., *Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(30): p. 3467-74.
200. Sehn, L.H., et al., *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1081-1093.
201. Cheson, B.D., et al., *Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone*. *Annals of Hematology*, 2017. **96**(2): p. 253-259.
202. Cheson, B.D., et al., *Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **0**(0): p. JCO.2017.76.3656.
203. Tomblyn, M.R., et al., *Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. **17**(7): p. 1051-7.
204. van Oers, M.H., 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*, 2006. 3295-301 DOI: 10.1182/blood-2006-05-021113.
205. van Oers, M.H., et al., *Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(17): p. 2853-8.
206. Vos, S., et al. *Multicenter randomized phase II study of weekly or twice-weekly bortezomib plus rituximab in patients with relapsed or refractory follicular or marginal-zone B-cell lymphoma*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2009. 5023-30 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.7980.

207. Witzig, T.E., et al., *Randomized Controlled Trial of Yttrium-90–Labeled Ibritumomab Tiuxetan Radioimmunotherapy Versus Rituximab Immunotherapy for Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Transformed B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma*. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. **20**(10): p. 2453-2463.
208. Yano, S., et al., *Favorable survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens for relapsed/refractory follicular lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 2015. **50**(10): p. 1299-305.
209. Younes, A., et al., *Pan-phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with buparlisib in patients with relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma*. *Haematologica*, 2017. **29**: p. 29.
210. Sehn, L.H., et al., *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *Lancet Oncology*, 2016. **17**(8): p. 1081-93.