

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	22. September 2022
Stellungnahme zu	Tisagenlecleucel (Nutzenbewertung vom 01.09.2022)
Stellungnahme von	DGHO, DAG-HSZT, GLA

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerinnen: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Tisagenlecleucel (Tisacel) hat im Juni 2022 eine Indikationserweiterung für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien erfahren. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat daraufhin eine Nutzenbewertung für die neue Indikation vorgenommen und das Stellungnahmeverfahren am 01.09.2022 eröffnet.</p> <p>Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Dementsprechend beschränkte sich die Datenbasis der Nutzenbewertung auf die unkontrollierte Zulassungsstudie ELARA. Eine vom pU bemühte retrospektive Vergleichskohorte (ReCORD-FL) wurde nicht berücksichtigt.</p> <p>Perspektivisch möchten wir eine Berücksichtigung von DRST/EBMT-Daten zur autologen Stammzelltransplantation für eine vergleichende Zusatznutzenbewertung anregen.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p>2. Einleitung: Grundlagen</p>	

<p>Das folliculäre Lymphom (FL) gehört mit einer Inzidenz von 3-5/10E5 neben der chronischen lymphatischen Leukämie zu den häufigsten indolenten reifen B-Zell-Neoplasien in Europa (1-3). Die WHO unterscheidet verschiedene Grade. Follikuläre Lymphome Grad 1-3A gehören zu den indolenten, Grad 3B zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Das mediane Erkrankungsalter liegt jenseits des 60. Lebensjahres mit einer breiten Altersspanne. Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Die Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bis über zwei Jahrzehnte (4).</p> <p>Die Therapie erfolgt Stadien-abhängig. Im Stadium I (und lokalisiertem Stadium II) hat die Bestrahlung der betroffenen Lymphknotenregionen einen kurativen Anspruch. Die große Mehrzahl der Patienten wird jedoch erst im systemisch generalisierten Krankheitsstadium diagnostiziert. Da das generalisierte FL im Gegensatz zu den aggressiven großzelligen B-Zell-Lymphomen (Large B-cell lymphomas, LBCL) durch Chemoimmunotherapie oder andere Systemtherapien (mit Ausnahme der allogenen Stammzelltransplantation, alloSCT) bisher nicht geheilt werden kann, ist das Therapieziel grundsätzlich palliativ. Dies impliziert, dass eine Therapieindikation nur bei Auftreten von Tumor-bedingten Symptomen oder manifesten bzw. drohenden Komplikationen des Lymphomwachstums gegeben ist (2, 4). Standard in Deutschland ist eine Anti-CD20-Antikörperbasierte Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer Antikörpererhaltungstherapie. Bei der Mehrzahl der Patienten lässt sich hiermit eine lang anhaltende Krankheitskontrolle erreichen, lediglich bei 10-20% kommt es innerhalb der ersten 2 Jahre zu einem Progressionsereignis (progression of disease within 24 months, POD24) (5, 6). Diese Patienten haben eine ungünstige Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von <70% 2 Jahre nach Progression/Rezidiv, während Patienten ohne POD24 innerhalb der ersten 2 Jahre nach Therapiebeginn mit einer nahezu unbeeinträchtigten Lebenserwartung rechnen können (5, 7, 8).</p>	
<p>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</p> <p>Der Nachweis eines FL-Rezidivs stellt nicht per se eine erneute Therapieindikation dar; zur Notwendigkeit der Einleitung einer erneuten systemischen Behandlung gelten dieselben Gesichtspunkte wie bei der Primärtherapie. Auch im Rezidiv ist die Chemoimmuntherapie Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv >2Jahre nach Therapieende kann das initiale Regime wiederholt werden (4). Patienten mit POD24 und Ansprechen auf die Rezidivtherapie scheinen von einer Konsolidierung mittels autologer Stamm-</p>	

zelltransplantation (autoSCT) zu profitieren; in 2 unabhängigen Registeranalysen war das 5-Jahresüberleben nach POD24 für Patienten mit einer konsolidierenden autoSCT gegenüber nicht Transplantierten signifikant verbessert (9, 10). Für die dritte und folgende Therapielinien gelten dieselben Prinzipien, nach Versagen zweier Systemtherapien besteht zusätzlich die Möglichkeit, den PI3-Kinaseinhibitor Idelalisib einzusetzen, mit dem sich die Erkrankung in der Regel jedoch nur für kurze Zeit kontrollieren lässt (medianes PFS ca. 7 Monate) (11, 12). Ein etwas längeres PFS lässt sich möglicherweise mit dem erst im Juni 2022 in derselben Indikation zugelassenen bispezifischen Antikörper Mosenutuzumab erreichen, Daten aus dem Versorgungsalltag fehlen hier allerdings noch gänzlich. Bei geeigneten Patienten kann außerdem die alloSCT erwogen werden. Obwohl sie die einzige Behandlungsoption mit gesichertem kurativen Potenzial bei systemisch generalisiertem FL darstellt (13), wird sie aufgrund der methodenimmanenten Toxizität nur bei aggressivem Krankheitsverlauf und multiplen Rezidiven bzw. Versagen der autoHCT, oder drohender Erschöpfung der Hämatopoese empfohlen (14, 15).

Vor diesem Hintergrund verspricht die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem FL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener Therapieinstrumente, möglicherweise sogar mit kurativem Potenzial.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16 f	<p>2.3.2 Morbidität (Ansprechen, DOR)</p> <p><i>Therapieindikation beim FL</i> – Therapieziel beim FL ist nie Kuration, sondern Linderung/Abstellung von Lymphom-assoziierten Symptomen (z.B. B-Symptome; Wasting), unmittelbar symptomatischen Komplikationen (Anämie; Ergüsse) sowie mittelbar symptomatischen Komplikationen (Zytopenien -> Infektionen, Blutungen; Osteolysen -> Frakturen etc.) oder Vermeidung <i>drohender</i> Symptome/Komplikationen. Wenn durch das Erreichen eines Ansprechens dieses Therapieziel erreicht wird, ist das für den Patienten von hoher Relevanz, denn auf diese Weise werden die besagten Symptome/Komplikationen abgestellt bzw. vermieden. Stellte man diesen Zusammenhang in Abrede, könnte man mit der gleichen Logik die Therapieeinleitung als nicht patientenrelevant disqualifizieren. Dies alles ungeachtet der Tatsache, dass Therapieansprechen beim FL stets auch ein Surrogatparameter für die Mortalität ist (s. hierzu auch zugehöriges IQWiG-Gutachten, dort S. 16).</p> <p>Was die „Symptombezogenheit“ angeht, muss unterschieden werden zwischen direkten (Zytokin-vermittelten) Symptomen der Krankheitsaktivität (z.B. B-Symptome) und solchen, die durch Komplikationen des Lymphomwachstums bedingt sind (z.B. durch Anämien, Ergüsse, pathologische Frakturen). Während erstere in aller Regel sehr eng mit dem bildgebenden Ansprechen korreliert sind, können letztere sich naturgemäß nach erreichter Krankheitskontrolle auch erst verzögert oder gar nicht mehr zurückbilden (z.B. Knochenschmerz bei pathologischen WS-Frakturen). In diesen (seltenen) Fällen würde über das Ansprechen aber eine <i>Symptomverschlimmerung</i> verhindert.</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt erscheint für das FL die Einstufung des Ansprechens (und auch der Dauer des Ansprechens als Integral des Ansprechens über die Zeit) als „nicht patientenrelevant“ realitätsfern und unplausibel.	
S. 19 f	<p>2.3.3 Lebensqualität</p> <p>In der Tat dürften sich Lebensqualität-relevante UE der CAR-T-Zelltherapie vor allem in den ersten 4 Wochen nach Infusion ereignen. Auch wenn diese in der Regel nur temporärer Natur sind, wäre ein Assessment z.B. 14 und 28 Tage nach Infusion zur Erfassung dadurch bedingter Lebensqualitätsveränderungen sinnvoll gewesen. Auf der anderen Seite hätte man auch durch das Nachlassen der Symptomlast bedingte LQ-relevante Effekte bereits zu diesen Zeitpunkten erfassen können.</p>	
S. 21 f	<p>2.3.4 Sicherheit</p> <p>Bei der Bewertung der UE muss den Besonderheiten einer Einmalverabreichung Rechnung getragen werden, indem zwischen während der Akutphase temporären UE (CRS, NT, Zytopenie) und protrahierten oder andauernden UE (wie Immundefizienz, Infektionen) unterschieden wird. Vor allem letztere sind zum Verträglichkeitsvergleich mit permanent (Idelalisib (12)) oder zyklisch applizierten (Chemoimmuntherapie, Mosenutuzumab (16)) FL-typischen Rezidivtherapien heranzuziehen, während erstere insbesondere beim Vergleich mit alternativen Zelltherapien, speziell der autologen HCT (9), zu berücksichtigen sind.</p>	
S. 31	<p>3.2 Mortalität</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es sollte zwischen Rezidiv- bzw. Progressions-bedingter und non-Relapse-Mortalität (NRM; Tod jeglicher Ursache ohne vorausgegangene Progression/Rezidiv nach Studienintervention) unterschieden werden. Laut Originalpublikation wären nach dieser Definition 2 von insgesamt 7 Todesfällen als NRM aufzufassen (17).</p>	
<p>S. 48 S.35 ff S. 39, Tab 1</p>	<p>3.5 Sicherheit</p> <p>Aus den Erfahrungen mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen beim LBCL wissen wir, dass es regelhaft zu lang dauernden B-Zell-Aplasien und auch T-Zell-Defizienzen mit entsprechend assoziiertem Risiko schwerer und lebensbedrohlicher Infektionen kommt (18-20). Die T-Zell-Rekonstitution könnte darüber hinaus für die Anwendbarkeit von Folge-Immuntherapien (z.B. Mosenutuzumab) relevant sein und sollte daher erfasst werden.</p> <p>Was ist unter „verlängerter“ B-Zell-Depletion zu verstehen? Die angegebenen Häufigkeiten erscheinen nicht plausibel. In der Originalpublikation heißt es „<i>The majority of patients had B-cell levels below the limit of quantification ...before infusion, and continued to demonstrate levels below the normal range ... post infusion.</i>“ (17).</p>	
<p>S. 41</p>	<p>4.1 Zulassungspopulation</p> <p>Es ist richtig, dass das mediane Alter der Studienpopulation mit 57,5 Jahren relativ niedrig ist. Dies ist jedoch ein generell in Studien zu beobachtendes Phänomen, welches u.a. auf die Komorbiditäts- und AZ-Restriktionen sowie auf das Dominieren akademischer Zentren in Zulassungsstudien zurückzuführen sein dürfte. So betrug das mediane Alter in der Idelalisib-Zulassungsstudie 62 Jahre und in der entsprechenden Studie für Mosenutuzumab 60,5 Jahre (12, 16).</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43	<p>4.2.1 Studienpopulation</p> <p>In der Tat scheint eine klassische Therapieindikation (B-Symptome, Zytopenien, Bulky disease, vitale Organbedrängung, Ergüsse, rasche Progression, LDH-Erhöhung) (2) kein Einschlusskriterium für ELARA gewesen zu sein. Angesichts der Tatsache, dass 64% der eingeschlossenen Patienten an Bulky disease litten und 78% auf die unmittelbar vorangegangene Therapie refraktär waren (17), ist dennoch davon auszugehen, dass diese bei der überwiegenden Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten bestand. Verwunderlich ist allerdings, dass bei keinem einzigen der eingeschlossenen Patienten B-Symptome vorhanden gewesen sein sollen. In Primärtherapiestudien wie PRIMA und GALLIUM werden jeweils um die 30% Patienten mit B-Symptomen berichtet (6, 21). In vergleichbaren FL-Rezidivstudien wird auf B-Symptome meist nicht eingegangen; in der AUGMENT-Studie fanden sich allerdings B-Symptome bei 7-9% der Patienten (22).</p> <p>Dass sich die studienetablierten Herstellungs- und Anwendungsprozesse gut auf die Versorgungsrealität übertragen lassen dürften, kann aus den publizierten Erfahrungen mit den LBCL extrapoliert werden.</p>	
S. 45	<p>4.2.2 Vergleich mit ReCORD-FL</p> <p>Die Zweifel an der Eignung dieser Kohorte zur vergleichenden Nutzenbewertung können im wesentlich nachvollzogen werden. Erwogen werden könnte ein Vergleich der transplant-naiven Fraktion aus ELARA mit geeigneten Populationen autolog transplantierte Patienten aus dem DRST bzw. EBMT-Register (23). Auch hiermit dürfte ein belastbares Matching jedoch schwierig werden.</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 46	<p>4.4 Diskussion der Morbidität</p> <p>S. Anmerkungen zu 2.3.2.</p>	
S. 47	<p>4.4 Diskussion der Sicherheit</p> <p>Hierzu sei auf unsere Anmerkungen zu 2.3.4 und 3.5 verwiesen. Festzuhalten bleibt, dass die unmittelbaren (<8 Wochen nach Infusion) CAR-typischen UE (CRS, NT, Infektionen) zumindest in schwerer Ausprägung deutlich seltener auftraten, als sie mit Tisacel beim LBCL beobachtet wurden (24). Der Zusammenhang zwischen der Tisacel-Anwendung und dem >1 Jahr nach Anwendung aufgetretenen fatalen „CRS“ bleibt obskur und sollte gezielt nachuntersucht werden.</p>	
S. 72 S.50	<p>6 Zusammenfassung</p> <p>Dieser Abschnitt ist in der aktuellen Form wenig hilfreich. Es handelt sich bestenfalls um eine Zusammenfassung der Methodik zur Nutzenbewertung. Hier würde man sich anstatt einer Wiederholung der analysierten Daten und des Verweises auf die Details in diversen Kapiteln eine inhaltliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung wünschen.</p>	

Literaturverzeichnis

- (1) Sant M, Allemani C, Tereanu C, De AR, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
- (2) Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021 Mar;32(3):298-308.
- (3) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 Jun 22.
- (4) Buske C, Dreyling M, Herfarth K, Illert AL, Neumeister P, Scholz C, et al. Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Onkopedia, editor. 2022.
- (5) Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015 Aug 10;33(23):2516-22.
- (6) Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017 Oct 5;377(14):1331-44.
- (7) Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017 Dec 8;2017(1):358-64.
- (8) Seymour JF, Marcus R, Davies A, Gallop-Evans E, Grigg A, Haynes A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. *Haematologica* 2019 Jun;104(6):1202-8.
- (9) Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: a Follow-Up Study of Two Randomized Trials From the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Mar 29;24(6):1172-9.
- (10) Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017 Dec 11.
- (11) Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RR, Brown JR, Byrd JC, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2014 Mar 10;123(22):3406-13.
- (12) Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeschna KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018 Mar 24;181(4):555-9.
- (13) Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018 Feb 9;124(8):1733-42.
- (14) Norman JE, Schouten HC, Dreger P, Robinson SP. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies. *Bone Marrow Transplant* 2019 Nov 2;54(6):787-97.
- (15) Dreger P, Bornhaeuser M, Bug G, Einsele H, Kröger N, Wagner EM, et al. Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapie: Indikationen in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen bei Erwachsenen. *DAG-HSCT*, editor. 2022.

- (16) Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon SS, Yoon DH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J Clin Oncol* 2022 Feb 10;40(5):481-91.
- (17) Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022 Dec 17;28(2):325-32.
- (18) Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, Krivenko GS, Larson V, Ninh D, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021 Apr 23;106(4):978-86.
- (19) Strati P, Varma A, Adkins S, Nastoupil LJ, Westin J, Hagemeister FB, et al. Hematopoietic recovery and immune reconstitution after axicabtagene ciloleucel in patients with large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2020 Jul 30;106(10):2667-72.
- (20) Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von TB, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022 Mar 22;140(4):349-58.
- (21) Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011 Jan 1;377(9759):42-51.
- (22) Leonard JP, trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 May 10;37(14):1188-99.
- (23) Bento L, Boumendil A, Finel H, Le GS, Amorim S, Monjanel H, 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 May 22;52(8):1120-5.
- (24) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019 Dec 1;380(1):45-56.