

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

| | |
|--------------------|---|
| Datum | 15. Oktober 2023 |
| Stellungnahme zu | Axicabtagen Ciloleucel (Nutzenbewertung IQWiG vom 27.09.2023) |
| Stellungnahme von | <i>DAG-HSZT / DGHO / GLA</i> |
| Beteiligte Autoren | Prof. Dr. Peter Dreger (DAG-HSZT) Prof. Dr. Francis Ayuk (GLA) Prof. Dr. Wolfgang Bethge (DAG-HSZT) Prof. Dr. Björn Chapuy (GLA) Prof. Dr. Bertram Glaß (GLA) Prof. Dr. Georg Lenz (GLA) Prof. Dr. Michael Schmitt (GLA) Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO) |

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: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung vom 27.09.2023 (Nr. 1645) festgestellt, dass sich ein Zusatznutzen von Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) zur Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome (DLBCL, HGBCL) in der zweiten Therapielinie weder für Transplantations-geeignete noch -ungeeignete Patienten* belegen lässt. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 02.10.2023 eröffnet. Basis der Nutzenbewertung ist die randomisierte Phase-III-Studie ZUMA-7, in der Axicel mit dem bisherigen Standard Platin-haltige Salvagetherapie mit konsolidierender Hochdosismchemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (autoHCT) verglichen wird. Das IQWiG-Gutachten kommt zu dem Urteil, dass sich die publizierte bzw. vom pU vorgelegte Evidenz aus ZUMA-7 zur Beurteilung <i>keines</i> der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte eignet, und begründet dies ausführlich.</p> <p>Demgegenüber sehen wir auf der Basis der Daten der Zulassungsstudie relevanten Zusatznutzen von Axicel in der Zweitlinientherapie von Pat. mit großzelligem Lymphom, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind. Axicel stellt in dieser Indikation einen neuen, international akzeptierten Therapiestandard dar.</p> <p><i>Begründung:</i> Die zur Begründung der umfassenden Disqualifikation der Eignung der ZUMA-7-Studie zur Nutzenbewertung angeführten Argumente erscheinen aus Anwendersicht ganz überwiegend nicht sachgerecht. Zu Fehlinterpretationen führen u.a. die mangelnde Kenntnis praxisgerechten klinischen Vorgehens (Indikation neuer Lymphomtherapie), Fehleinschätzungen der deutschen Versorgungsstandards und der ihnen zugrunde liegenden Evidenz (Brückentherapien) und unrealistische Anforderungen an Studiendesign (Folgetherapien) und Effektstärke (OS-Vorteil). Da, wo</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen ist (Änderungen von Analysetriggern und Beobachtungszeiträumen), dürfte es sich eher zuungunsten des Interventionsarms ausgewirkt haben.</p> <p>Diesen Mängeln des IQWiG-Gutachtens muss in einem Addendum abgeholfen werden, ebenso wie dem unzutreffenden Vorbehalt der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Selbst wenn aber die im Gutachten postulierten Limitationen der Studie valide wären, bliebe die ZUMA-7-Studie zur Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Bei Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommt, sehen wir einen Evi oder mit Pola-R-CHP denz für einen relevanten Zusatznutzen, beruhend auf den Daten der ALYCANTE-Studie und Extrapolationen von Evidenz aus höheren Therapielinien, die kuratives Potenzial auch in der Zweitlinientherapie mit Axixel für einen nennenswerten Anteil der behandelten Patienten dieser Gruppe wahrscheinlich machen, welches bei den Zweckmäßigen Vergleichstherapien bisher nicht dokumentiert ist.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p> | |
| <p>2. Einleitung: Grundlagen</p> <p>Das <i>diffuse großzellige B-Zell-Lymphom</i> (DLBCL) ist mit einer Inzidenz von 4-5 / 100000 in Europa das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Das DLBCL kann in jedem Lebensalter auftreten, ist mit einem Altersmedian jenseits des 70. Lebensjahrs jedoch präferenziell eine Erkrankung des älteren Menschen ¹. Es führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie bei einem Teil der Patienten Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Der Therapieanspruch ist kurativ. Therapiestandard in der Erstlinie ist eine Chemoimmuntherapie mit 6 Zyklen des R-CHOP- bzw. Pola-R-CHP-Protokolls. Je nach patientenindividuellem Internationalem Prognostischen Index (IPI) kann damit eine Heilungsrate von 55% bis 90% erreicht werden ², so dass sich in jüngerer Zeit risikoadaptierte, IPI-geleitete Deeskalationen bzw. Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>³(Abbildung 1). Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte Phase-3-Studie deutet darauf hin, dass die Behandlungsergebnisse durch die Substitution von Vincristin durch Polatuzumab Vedotin zu R-CHOP weiter verbessert werden können ⁴.</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Primärtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)</p> | |
| <p>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</p> <p>Nach R-CHOP-basierter Standard-Primärtherapie muss im Mittel bei etwa 20-30% der Patienten mit einem Therapieversagen gerechnet werden ^{4;5}, welches sich in etwa zwei Drittel der Fälle als primäre Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten manifestiert, kollektiv als <i>Hochrisikorezidiv</i> bezeichnet. Diese Patienten hatten mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten eine sehr ungünstige Prognose mit 2-Jahresüberlebensraten von deutlich unter 20% ^{6;7}. Als Standardzweitlinientherapie des LBCL galt bei geeigneten Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres ohne</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Therapie-limitierende Komorbidität (<50% der Primärtherapieversager) eine platinhaltige Chemoimmuntherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) ^{8;9}. Aufgrund des in der Hochrisikorezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten tatsächlich durchgeführt werden ^{7;10}. Eine aktuelle Datenabfrage bei der EBMT für Ersttransplantationen beim rezidierten DLBCL ergab, dass das mediane Alter von aller von 2016 bis 2020 autolog transplantierten Patienten 58 (Range 18-82) Jahre betrug, und weniger als 25% der Transplantierten 65 Jahre oder älter waren (EBMT 2023, Data on file). Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden ^{7;11}. Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer Kuration zugeführt werden konnten.</p> <p>Patienten, die auf intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategien inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloHCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten (<65-70 Jahre).</p> <p>Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim primär refraktären bzw. früh rezidierten LBCL kein etablierter Standard mit kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner HCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie, dass hiermit bei einem kleinen Anteil der behandelten Patienten längere Remissionen erreicht werden können ^{12;13}. Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden ¹⁴⁻¹⁶. Ähnliches gilt für Tafasitamab ¹⁷. Bis zum Beweis des Gegenteils ist daher davon auszugehen, dass es sich beim LBCL bei primärem frühen Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien in aller Regel um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt ^{3;8} (Abbildung 2).</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| | |
|----------------------|---|
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|

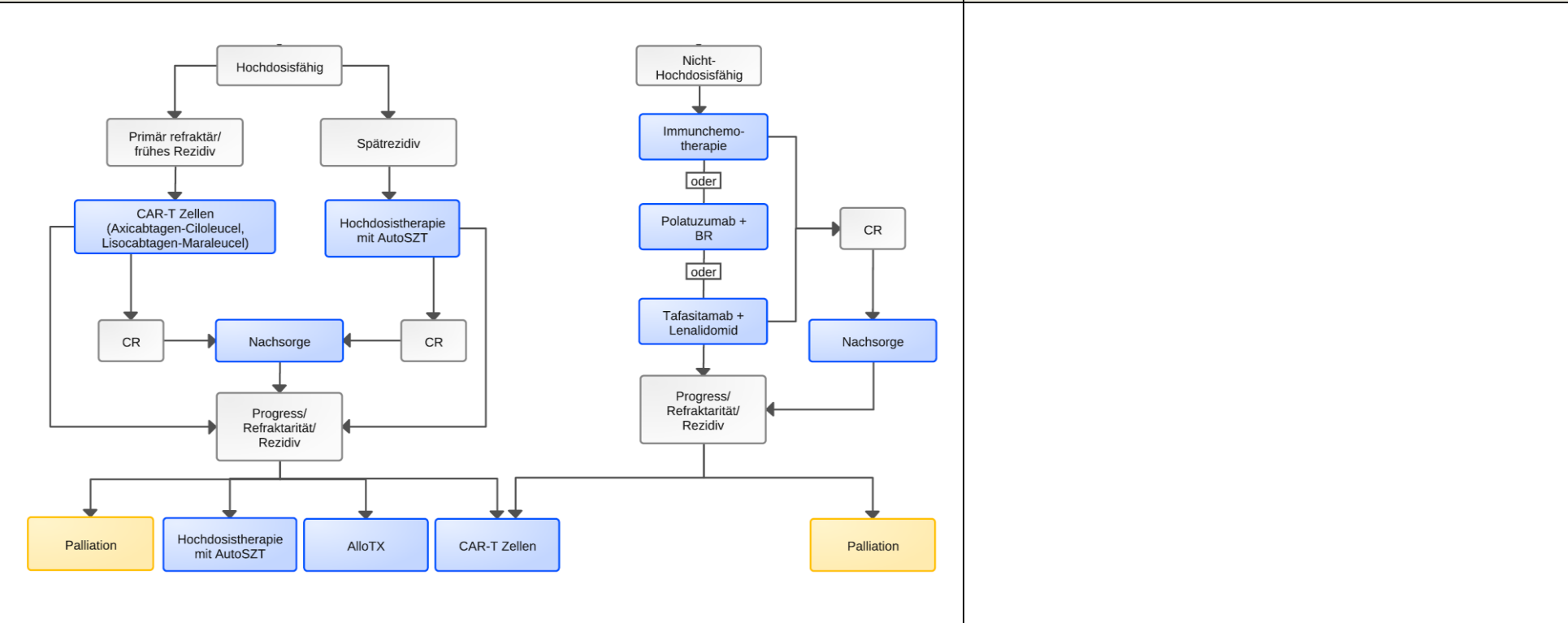


Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)

Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit früh rezidiviertem/refraktärem LBCL in zweiter Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelassener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben Lisocabtagen Maraleuceel (Lisocel) ist das Axicabtagen Ciloleuceel (Axicel). Beide Produkte haben sich in

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>randomisierten Phase-3-Studien (TRANSFORM bzw. ZUMA-7) mit dem primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) bei Patienten mit Hochrisikorezidiv eines LBCL dem bisherigen Standard Platin-haltige Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT signifikant und deutlich (Hazard ratio (HR) jeweils <0,5) überlegen gezeigt ¹⁸⁻²¹. Für Axicel konnte mittlerweile nach 4-jähriger Nachbeobachtungszeit in der ZUMA-7-Studie auch ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt werden (HR 0,73, 95%CI 0,54-0,98) ²¹.</p> <p>Bemerkenswert ist, dass in beiden RCTs in den CART-Armen jenseits der 18. Monats nach CART-Infusion Rezidivereignisse allenfalls noch sporadisch auftreten ^{19;21}, so dass ein substanzieller Teil (>40%) langfristig krankheitsfrei bleibt. Die hier zu beobachtende Plateaubildung in den Überlebenskurven entspricht somit dem aus klinischen Studien und Real-World-Analysen zur CART-Therapie beim LBCL jenseits der zweiten Therapielinie bekannten Muster und bestätigt das kurative Potenzial der CD19-gerichteten CART-Therapie bei dieser Entität.</p> <p>Im Gegensatz zu weiter fortgeschrittenen Therapiesituationen konnten prognostische Faktoren für den CART-Erfolg in der LBCL-Zweitlinientherapie bisher nicht herausgearbeitet werden. Insbesondere für die üblicherweise bedeutsamen Risikofaktoren Tumormasse, Tumoraktivität und Patientenalter lassen sich im CART-Arm der ZUMA-7-Studie keine nachteiligen Effekte zeigen ^{22;23}.</p> <p>Studiendaten aus der zweiten und aus späteren Therapielinien lassen vermuten, dass Lisocel eine vergleichbare Wirksamkeit wie Axicel bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil aufweist²⁴. Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag zu Lisocel fehlen allerdings bisher.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|---|
| S. 27 - I.17 - ff. | <p>I 2 Fragestellung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für Hochdosistherapie-geeignete Patienten das „MINE“-Regime (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) ²⁵ gefolgt von einer konsolidierenden autoHCT festgelegt (Fragestellung 1).</p> <p><i>Kommentar:</i> Die PARMA-Studie hat bereits vor mehr als 3 Jahrzehnten Platin-haltige Salvagetherapien, speziell das DHAP-Protokoll, als Standardprotokoll zur Remissionsinduktion vor geplanter autoHCT bei B-Zell-Lymphomen etabliert ^{26;27}. Dieser Standard hat sich rasch global durchgesetzt und wurde auch im Chemoimmuntherapie-Zeitalter – erweitert um Rituximab – beibehalten. Alle relevanten Studien zur Prüfung der autoHCT in der Zweitlinientherapie des LBCL nach Versagen R-CHOP-basierter Primärtherapie haben sich des R-DHAP-Regimes oder verwandter Protokolle wie R-ICE bzw. R-GDP bedient ^{7;28;29}. Auch in Deutschland stellen sie seit Jahrzehnten den alleinigen klinischen Standard in dieser Anwendung dar ^{8;30;31}. Daher bilden die Kontrollarme in ZUMA-7 und TRANSFORM tatsächlich die klinische Praxis in Deutschland, aber auch international ab. Dementsprechend wurden diese im Benehmen sowohl mit der FDA als auch mit der EMA konzipierten Studien von beiden Zulassungsbehörden zur Indikationserweiterung für die Anwendung in der 2. Therapielinie akzeptiert.</p> <p>Demgegenüber existieren zum MINE-Regime, das in den 90er Jahren von Untersuchern aus dem MD Anderson Cancer Center in Kombination mit einer platinhaltigen (!) Konsolidierung bei Patienten mit rezidierten Lymphomen exploriert wurde ²⁵, keine belastbaren Daten in der Anwendung mit Rituximab zur Remissionsinduktion vor geplanter</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|--|---|
| | <p>autoHCT beim LBCL. Auch in der Nutzenbewertung des IQWiG haben wir Referenzen hierzu nicht gefunden. Den Verfassern dieser Stellungnahme ist auch aus ihrer klinischen Praxis niemand bekannt, der dieses Regime je verwendet hätte.</p> <p>Auch wenn mit dem Zulassungsstatus der Einzelsubstanzen nicht vollständig kongruent, stellen Platin-haltige Salvage-Regimes somit die Versorgungsrealität in Deutschland dar und werden von den Kostenträgern auch seit Jahrzehnten anstandslos finanziert. MINE hingegen spielt in der Praxis keinerlei Rolle, und Wirksamkeitsdaten in der heutigen Behandlungslandschaft fehlen komplett. Aus diesem Grunde kann zu seiner auch nur hypothetischen Effektivität in der hier in Rede stehenden Anwendung nichts gesagt werden, so dass es für einen Nutzenvergleich mit einer wie auch immer gearteten Alternativtherapie gänzlich ungeeignet erscheint. Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Behandlungsrealität lässt sich nur mit den in der Praxis verwendeten, niemals mit artifiziellen ZVT quantifizieren. Der Gesetzgeber hat dem Rechnung getragen und die gesetzlichen Regelungen im Juli 2023 durch das ALBVVG neu gefasst. Danach ist es möglich, die Zweckmäßige Vergleichstherapie durch Berücksichtigung platinhaltiger Induktionsschemata an die Versorgungsrealität anzupassen. Dies muss im aktuellen Verfahren umgesetzt werden, z.B. durch ein Addendum.</p> | |
| S. 35 - 1.25 - ff. | <p>I 3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz</p> <p>I 3.1.2 Studien- und Patientencharakteristika</p> <p>Limitationen: Brückentherapie</p> <p>Im IQWiG-Gutachten wird die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in ZUMA-7 unter Verweis auf eine Soll-Empfehlung der AWMF-S3-Leitlinie von 2022 als</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>nicht sachgerecht und den Versorgungskontext nur unzureichend abbildend erachtet. Dies wird als relevante Limitation der Studie bewertet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Die entsprechende Empfehlung der Leitlinie beruht auf Konsens und nicht auf Evidenz. Evidenz-generierend ist hier die ZUMA-7-Studie als erster und größter positiver RCT in der CART-Therapie überhaupt. Hier wird das Therapieprinzip CART-Therapie ohne Brückentherapie mit dem Therapieprinzip sequenzielle platinhaltige Chemotherapie mit konsolidierender autoHCT verglichen, um bei positivem Ausgang einen neuen Versorgungskontext für die Zweitlinientherapie zu definieren.</p> <p>Hingegen bezieht sich die S3-Leitlinie ausschließlich auf die Drittlinientherapie. Auch für diese ist jedoch der Stellenwert der Brückentherapie ungeklärt. So wurde in der zulasungsrelevanten ZUMA-1-Studie mit Axicel ebenfalls auf Brückentherapien verzichtet. Große Registeranalysen aus Deutschland und Frankreich zur LBCL-Therapie in dritter oder späterer Linie mit Axicel oder Tisacel konnten keinen Nachteil des Verzichts auf Bridging gegenüber solchen Patienten zeigen, die eine Bridging-Therapie erhielten und auf sie ansprachen. Hingegen waren PFS und OS der Patienten ohne Bridging dem der Patienten mit frustranem Bridging signifikant überlegen ^{32;33}.</p> <p>Die demgegenüber relevantere Evidenz zur CART-Therapie in zweiter Linie kommt aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM (Lisocel) und BELINDA (Tisacel) und kann Vorteile von Brückentherapien nicht schlüssig belegen ^{10;19}. Das muss nicht bedeuten, dass Bridging bei bestimmten Konditionen und Therapiezielen nicht doch sinnvoll sein kann ³⁴. Keinesfalls aber ist die Datenlage so, dass man einen Verzicht aufs Bridging als Abweichung vom Versorgungsstandard auffassen kann.</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|--|---|
| | <p>Schließlich dürfte der Verzicht auf eine Tumormassen-reduzierende Brückentherapie die Beurteilung des genuinen CART-Effekts eher erleichtern als erschweren.</p> <p>Daher kann der Verzicht auf chemotherapeutisches Bridging in ZUMA-7 nur als Qualitätsmerkmal und nicht als Limitation der Studie aufgefasst werden, da der CART-Effekt nicht durch Interferenzen der Brückentherapie verschleiert wird.</p> | |
| S. 36 - I.26 - ff. | <p>I 3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz</p> <p>I 3.1.2 Studien- und Patientencharakteristika</p> <p>Limitationen: Datenschnitte</p> <p>Im IQWiG-Gutachten wird spekuliert, dass die Änderungen an notwendiger Ereigniszahl und Nachbeobachtungsdauer für die primäre EFS-Analyse mangels klar definierter Trennung zwischen Studienmonitoring und Studiendurchführung datengetrieben gewesen sein könnte. Ähnliches gilt für das Gesamtüberleben, indem eine zeitliche Komponente als Analyseauslöser eingeführt wurde. Das dadurch entstehende Verzerrungspotenzial wird als relevante Limitation der Studie bewertet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Das durch die potenziell (nicht evident!) datengetriebenen Änderungen an den Auslösern für Datenschnitte induzierte Verzerrungspotenzial mag formal groß sein, inhaltlich ist jedoch nicht zu erkennen, wie die geringe Reduktion der Ereigniszahl und die Verlängerung der EFS-Nachbeobachtung den EFS-Vergleich zugunsten des Prüfarms verzerren könnten, da die Masse der Ereignisse im Standardarm nach aller Kenntnis der vorbekannten Daten früher als im Prüfarm erwartet werden musste. Ähnliches gilt für die Modifikationen zum OS.</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|---|
| S. 36 - 1.26 - ff. | <p>I 3.2 Bewertung des Zusatznutzens</p> <p>Nichteignung der vorgelegten Daten: Gesamtüberleben</p> <p>Diese wird im IQWiG-Gutachten durch das postulierte Verzerrungspotenzial, die fehlende Information über Folgetherapien und das geringe Ausmaß des OS-Vorteils im Prüfarm begründet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Zum Verzerrungspotenzial s.o.</p> <p><i>Fehlende Angaben zu Folgetherapien.</i> Die Erfassung von Folgetherapien ist in aller Regel nicht in Protokollen von RCTs in der Onkologie enthalten. Die Anwendung leitliniengerechter Folgetherapien kann niemals vorausgesetzt oder überprüft werden und kann nicht Gegenstand der Nutzenbewertung vorausgehender Prüfinerventionen sein, da dieser Teil außerhalb der Studie stattfindet. Stattdessen muss das in den Studienländern <i>durchschnittliche</i> Routinevorgehen zugrunde gelegt werden, um die Behandlungsrealität widerzuspiegeln. Dessen ungeachtet kann immerhin festgestellt werden, dass der Anteil der Patienten, die in ZUMA-7 in der Folgelinie eine CART-Therapie als Teil der Behandlungsroutine erhielten, nicht kleiner war als der Anteil von Patienten in TRANSFORM, die eine protokollkonforme präspezifizierte Lisocel-Therapie im Cross-over erhielten. Dennoch war das OS im Kontrollarm in beiden Studien vergleichbar, was darauf schließen lässt, dass die Folgetherapie im Kontrollarm der ZUMA-7-Studie zumindest gleich effektiv wie die Leitlinien-analoge Therapie in TRANSFORM war. Dies unter der Prämisse, dass die Patienten, die keine CART-Therapie erhalten konnten, ebenfalls leitliniengerecht behandelt wurden (und dass die CART-Therapie in dritter Linie einen Zusatznutzen aufweist...)</p> <p><i>Geringes Ausmaß der OS-Vorteils.</i> Ein linienspezifischer Überlebensvorteil (!) beim DLBCL von 27% durch eine neue Salvageoption gegenüber dem bisherigen Standard</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>in einem RCT ist weder aus Sicht der Patienten noch aus Sicht der Behandler als gering zu bezeichnen, sondern überaus bemerkenswert und in dem Ausmaß seit der PARMA-Studie (!) nicht mehr erreicht ²⁷. Dies, selbst wenn die Annahmen zum Verzerrungspotenzial und die Forderung nach Standardisierung der Folgetherapien stichhaltig wären. Und umso mehr, als über die Hälfte der Versager im Vergleichsarm im Rahmen der Folgetherapie mutmaßlich durch ein der Prüfintervention analoges Vorgehen einem kurativen Therapieansatz zugeführt werden konnte.</p> <p>Nichteignung der vorgelegten Daten: Scheitern des kurativen Therapieansatzes</p> <p>Im IQWiG-Gutachten wird das EFS als Annäherung an diesen Endpunkt herangezogen. Aufgrund von Zweifeln an der Endpunktkomponente „Neue Lymphomtherapie“, Abweichung zwischen zentraler und der am Zentrum erhobenen Beurteilung, fehlender Daten zum 2. Datenschnitt, und Nichterfassung der CR nach Therapieabschluss werden die aus ZUMA-7 extrahierbaren Daten zu diesem Endpunkt als zur Nutzenbewertung ungeeignet erachtet.</p> <p><i>Kommentare:</i></p> <p><i>Endpunktkomponente Neue Lymphomtherapie; Abweichung zwischen zentraler und der am Zentrum erhobenen Beurteilung:</i> Vorausgeschickt sein, dass es sich bei der Betrachtung des Endpunktes „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ immer um eine Linien-spezifische Betrachtung handelt (ansonsten wäre das PFS als Surrogat geeigneter). Der im Vergleichsarm (nicht im Interventionsarm, in dem keine chemotherapeutische Ansprechinduktion vorkommt!) deutliche Unterschied der Ereigniszahl zwischen EFS und PFS, der ganz überwiegend auf Frühereignisse während der ersten 2 Monate der Beobachtungszeit zurückzuführen ist, dürfte aller Erfahrung nach im Wesentlichen durch</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>die Patienten verursacht sein, bei denen der beste Response nach den ersten 2-3 Induktionszyklen nur als Stabile Erkrankung beurteilt wurde. Formal ist das kein PFS-Ereignis, aber auch keine sinnvolle Ausgangsbasis für eine erfolgreiche autoHCT, so dass die Umstellung auf eine andere Remissionsinduktionstrategie zwingend ist. Dadurch befindet sich der Patient nunmehr in der dritten Linie und könnte entweder einer CART-Therapie oder – bei Gelingen der alternativen Remissionsinduktion – einer autoHCT zugeführt werden. In jedem Fall ist der Kurative Therapieansatz in der 2. Linie gescheitert, und wenn bei genauerer Betrachtung durch das zentrale Review ein Teil der als Neue Lymphomtherapie auslösenden Progresse doch lediglich als Stabile Erkrankung interpretiert wird, ist es für die Brauchbarkeit des Endpunktes EFS unerheblich. Dass die zentralen und peripheren Endpunktbeurteilungen außerhalb dieser speziellen Diskrepanz in der dynamischen Frühphase des Vergleichsarms ansonsten überaus kongruent sind, belegen die nur marginalen Unterschiede im Interventionsarm. Insbesondere dürfen die Inkongruenzen zwischen zentraler und peripherer Beurteilung nicht auf die längere Verlaufsbeobachtung (z.B. nach Tag 150) extrapoliert werden, bei der der Störfaktor <i>Stabile Erkrankung vs Progress</i> nicht mehr interferieren kann. Dass dies in der Tat der Fall ist, ist daran zu erkennen, dass es jenseits von Tag +150 praktisch keine EFS-Ereignisse mehr gibt, die nicht gleichzeitig ein PFS-Ereignis auslösen ²⁰.</p> <p><i>Fehlende Daten zum 2. Datenschnitt:</i> Wenn man, wie im vorabgehenden Absatz begründet, aufgrund der fast 100%igen PFS-Wirksamkeit der berichteten EFS-Ereignisse jenseits Tag +150 davon ausgeht, dass die Unschärfe-generierende Problematik der „Neuen Lymphomtherapie“ im längeren Follow-up zu vernachlässigen ist, gibt es angesichts der hohen Übereinstimmung zwischen zentraler und peripherer Beurteilung im Interventionsarm keine Berechtigung, hier wesentliches Verzerrungspotenzial aufgrund der ausschließlich peripheren Beurteilung zu postulieren. Als „qualifizierende Ereignisse“ kommen nur nicht-progressionsbedingter Tod oder Krankheitsprogression in</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Frage, beides Ereignisse, die angesichts der ausgesprochenen Dynamik der hier untersuchten Entität erfahrungsgemäß auch vom weniger versierten Prüfarzt zuverlässig zeitgerecht erkannt werden.</p> <p><i>Nichterfassung der CR:</i> Im Gegensatz zur autoHCT handelt es sich bei der CART-Therapie um eine dynamische Therapie, bei der das Therapeutikum u.U. monatelang im Organismus zirkulieren und wirksam sein kann. Insofern ist das Erreichen einer CR „nach Abschluss der Therapie“ zwar ein Indiz, aber kein Beweis für das Erreichen der Kuration, ebenso wenig wie das Nichterreichen einer CR im Sinne einer PR der Beweis für das Gegenteil ist ³⁵.</p> <p>Nichteignung der vorgelegten Daten: Lebensqualität</p> <p>Im IQWiG-Gutachten wird vor allem die Imbalance der Verfügbarkeit auswertbarer Berichtszeitpunkte zwischen den Armen sowie die mangelnde longitudinale Aussagekraft der verwendeten Messinstrumente bemängelt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Das Missverhältnis der auswertbaren Patienten zwischen den Behandlungsarmen erklärt sich allein durch die wesentlich höhere Zahl von Patienten mit PFS/EFS-Ereignis im Vergleichsarm, da nur der Einschluss von solchen Patienten in die Lebensqualitätsanalyse sinnvoll ist, für die neben der Baseline mindestens ein weiterer Messpunkt vorliegt ³⁶. Es ist jedenfalls davon auszugehen, dass für Patienten mit unkontrollierter Erkrankung die Lebensqualität nicht die beste ist. Aus dem gleichen Grund kann die Beobachtungsdauer in den beiden Armen nicht gleich sein.</p> <p>Auch wenn die gewählten Instrumente die Lebensqualität über den gesamten Studienzeitraum nicht perfekt abbilden können, ergeben sich Anhaltspunkte für von der</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>besseren Krankheitskontrolle unabhängige positive Effekte auf die Lebensqualität, keinesfalls aber Anhaltspunkte für eine schlechtere Lebensqualität nach Axicel.</p> <p>Nichteignung der vorgelegten Daten: Nebenwirkungen</p> <p>Das IQWiG-Gutachten spricht den vorgelegten Daten zu UE aufgrund der Nichtberücksichtigung der vor der Axicel-Infusion stattgehabten potenziellen SUEs, fehlender Ereigniszeitanalysen und fehlender CRS-Erhebungen im Vergleichsarm jegliche Eignung für die Nutzenbewertung ab.</p> <p><i>Kommentar:</i> Auch wenn es sich bei den vor Axicel-Infusion im Interventionsarm aufgetretenen Todesfällen mutmaßlich überwiegend um progressbedingte Ereignisse gehandelt hat, muss das UE-Monitoring sich in beiden Studienarmen über die gesamte Zeitdauer von Beginn des Einschlusses erstrecken. In diesem Punkt stimmen wir mit dem IQWiG-Gutachten überein. Grundsätzlich wären auch Ereigniszeitanalysen zur Beurteilung der Nebenwirkungen aufschlussreicher, speziell zum Problempunkt protrahierte Zytopenie im Axicelarm. Allerdings ist diese UE als solche dezidiert beschrieben (Tabelle S6 in ²⁰. Davon abgesehen, erscheint der informative Mehrwert von Ereigniszeitanalysen im aktuellen Kontext gering. CRS als CART-typische UE nur im Interventionsarm zu erheben, macht insofern Sinn, als diese Komplikation nach der autoHCT außerhalb von Infektionen methodenbedingt nicht vorkommen kann. Eine Unterschätzung der UE im Interventionsarm kann aus dieser Unterlassung jedoch nicht resultieren. Es verwundert hingegen, dass die Mucositis als typische (und Lebensqualitäts-relevante!) UE der autoHCT nicht adressiert wird.</p> <p>Insgesamt hat die Erfassung der UE in ZUMA-7 Schwächen. Diese sind jedoch keinesfalls so groß, dass sie die Berücksichtigung der vorgelegten Daten zu diesem Endpunkt</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|--|---|
| | <p>unmöglich machen. Insgesamt bewegen sich die berichteten UE im zu diesem Kontext jeweils bekannten Rahmen.</p> <p>Nichteignung der vorgelegten Daten zur Zusatznutzenbewertung: Abschließende Einschätzung und Zusammenfassung</p> <p><i>Unser Fazit:</i> Die im IQWiG Gutachten vorgenommene umfassende Disqualifikation der Eignung der ZUMA-7-Studie zur Nutzenbewertung beruht auf mangelnder Kenntnis der sachgerechten klinischen Praxis (Indikation neuer Lymphomtherapie), Fehleinschätzungen der deutschen Versorgungsstandards und der ihnen zugrunde liegenden Evidenz (Brückentherapien), und unrealistischen Anforderungen an Studiendesign (Folgetherapien) und Effektstärke (OS-Vorteil). Da, wo Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen ist (Änderungen von Analysetriggern und Beobachtungszeiträumen), dürfte es sich eher zuungunsten des Interventionsarms auswirken. Selbst wenn aber diese teils konstruierten, teils auf fehlerhaften Annahmen beruhenden Limitationen der Studie valide wären, wäre ihr Ausmaß nicht ausreichend, um der Studie jegliche Eignung zur Nutzenbewertung abzusprechen. Wir können die Schlussfolgerungen des Gutachtens daher nicht nachvollziehen und halten die ZUMA-7 Studie zur Nutzenbewertung gut geeignet.</p> | |
| S. 57 - 1.47 - ff. | <p>I 4.2 Bewertung des Zusatznutzens: Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt</p> <p>In der IQWiG-Bewertung wird die Studie ALYCANTE als für die Nutzenbestimmung ungeeignet erachtet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Dies ist zwar insofern nachvollziehbar, als es sich um eine einarmige Studie handelt, wiewohl einarmige Studien in den bisherigen Verfahren zur CART-Therapie</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|--|---|
| | <p>regelmäßig die Basis der Nutzenbewertung bildeten. Allerdings ist die ALYCANTE-Kohorte in Bezug auf Histologien und Indikationsfenster Zweitlinientherapie bei Primärrefraktärität oder Frührezidiv weitgehend kongruent mit der Axicel-Kohorte aus ZUMA-7. Der entscheidende Unterschied zu ZUMA-7 bestand neben der erlaubten Brückentherapie (bei fast allen Patienten R-GemOx) darin, dass das zentrale Einschlusskriterium für ALYCANTE die Nicht-Eignung zur autoHCT war, zu objektivieren über ein Lebensalter von ≥ 65 Jahren, einen erhöhten Komorbiditätsindex (HCT-CI > 2) und/oder eine bereits stattgehabte autoHCT (was allerdings einer relativ großzügigen Interpretation der Nicht-Eignung zur autoHCT entspricht). Dementsprechend handelte es sich beim ALYCANTE-Kollektiv um ältere (medianes Alter 70 (49-81) vs 58 (21-80) Jahre) Patienten im Vergleich zur ZUMA-7-Axicel-Kohorte ^{20;37}. Dennoch waren Ansprechraten in ALYCANTE denen der CART-Behandelten in ZUMA-7 nicht unterlegen (Best ORR 92% vs 83%, CR 82% vs 65%), und trotz 6 nicht-lymphombedingten Todesfällen in ALYCANTE auch PFS (49% vs 52%) und OS (78% vs 63%) nach jeweils 12 Monaten annähernd vergleichbar, bei allerdings wesentlich kürzerem Follow-up in der ALYCANTE-Studie ^{21;37}. Ein PFS-Plateau ist noch nicht zu erkennen, aufgrund des kurzen Follow-ups aber auch noch nicht zu erwarten.</p> <p>Angesichts der hohen Ansprechraten in ALYCANTE, insbesondere im Sinne einer Komplettremission, gibt es wenig Grund anzunehmen, dass Axicel nicht auch bei älteren oder aus anderen Gründen nicht autoHCT-geeigneten Patienten kuratives Potenzial besitzt. Diese Annahme wird auch durch Real-World-Analysen aus der dritten oder späteren Therapielinie gestützt, in denen bei Patienten ≥ 65 die Überlebensplateaus trotz schlechterer Verträglichkeit denen der jüngeren mindestens vergleichbar sind ³⁸⁻⁴⁰. Schließlich belegt auch die ZUMA-7-Subgruppenanalyse der über 65jährigen, bei denen der Nutzen der Axicel-Intervention hinsichtlich EFS (HR 0.28; 0.16-0.47), PFS (HR 0.38; 0.21-0.69) und OS (HR 0.52; 0.28-0.96) sogar noch größer ausfällt als in der Gesamtkohorte, altersunabhängiges kuratives Potenzial von Axicel ²³. Eine britische Real-World-Analyse</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------|--|---|
| | <p>aus dritter oder späterer Linie zeigt solches gleichermaßen auch für Patienten, die aus Komorbiditäts- oder Gebrechlichkeitsgründen für eine autoHCT disqualifizierten⁴⁰. Demgegenüber ist kuratives Potenzial für die als Zweckmäßige Vergleichstherapie definierten Polatuzumab- bzw. Tafasitamab-basierten Therapien im Versorgungsalltag bisher nicht gezeigt^{14;15;17}.</p> <p>Nichteignung zur autoHCT aus Alters-, Komorbiditäts- oder Gebrechlichkeitsgründen bringt also einerseits keine belegbaren Nachteile hinsichtlich der Erfolgsquoten von CART-Zelltherapien mit sich, bedeutet aber andererseits den Ausschluss von einer kurativen Perspektive außerhalb der CART-Zelltherapie. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass der Nutzen einer CART-Therapie gegenüber dem bisherigen, nicht kurativen Standard in dieser Gruppe eigentlich noch <i>größer</i> sein müsste als bei Transplantgeeigneten Patienten.</p> <p>Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich aus der Datenlage deutliche Anhaltspunkte für potenziell kurative Wirksamkeit bei passabler Verträglichkeit von Axixel bei autoHCT-ungeeigneten Patienten ergeben, deren nur formal begründete Nichtberücksichtigung die Konsequenz haben könnte, dass betroffenen Patienten eine potenziell lebensrettende Behandlung vorenthalten wird.</p> | |
| S. 59 - I.49 - | <p>I 5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p>Fragestellung 1: Pat., für die eine Hochdosistherapie in Frage kommt: Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Die zur Begründung der im IQWiG Gutachten vorgenommenen umfassenden Disqualifikation der Eignung der ZUMA-7-Studie zur Nutzenbewertung angeführten</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Argumente erscheinen aus Anwendersicht ganz überwiegend nicht sachgerecht. Zu Fehlinterpretationen führen u.a. die mangelnde Kenntnis guter klinischer Praxis (Indikation neuer Lymphomtherapie), Fehleinschätzungen der deutschen Versorgungsstandards und der ihnen zugrunde liegenden Evidenz (Brückentherapien), und unrealistische Anforderungen an Studiendesign (Folgetherapien) und Effektstärke (OS-Vorteil). Da, wo Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen ist (Änderungen von Analysetriggern und Beobachtungszeiträumen), dürfte es sich eher zuungunsten des Interventionsarms auswirken.</p> <p>Diesen Mängeln des IQWiG-Gutachtens muss in einem Addendum abgeholfen werden, ebenso wie dem unzutreffenden Vorbehalt der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Selbst wenn aber die im Gutachten postulierten Limitationen der Studie valide wären, bliebe die ZUMA-7-Studie zur Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Dies vorausgeschickt, sehen wir einen relevanten Zusatznutzen einer Zweitlinienbehandlung des LBCL mit Axicel bei autoHCT-geeigneten Patienten unabhängig vom Patientenalter.</p> <p>Fragestellung 2: Pat., für die eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommt: Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Hier sehen wir ebenfalls Evidenz für einen relevanten Zusatznutzen, beruhend auf den Daten der ALYCANTE-Studie und Extrapolationen von Evidenz aus höheren Therapielinien, die kuratives Potenzial auch in der Zweitlinientherapie mit Axicel für einen nennenswerten Anteil der behandelten Patienten dieser Gruppe wahrscheinlich</p> | |

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>machen, welches bei den Zweckmäßigen Vergleichstherapien bisher nicht dokumentiert ist.</p> <p>Die Autoren dieser Stellungnahme halten daher die Nicht-Anwendung eines zugelassenen CD19-CART Produktes (Axixel oder Lisocel) bei CART-geeigneten Patienten mit erstem Frührezidiv eines DLBCL unabhängig von ihrer Transplantations-Eignung für einen schwerwiegenden Behandlungsfehler. Diese Position ergibt sich aus der Beachtung aller nationalen und internationalen Leitlinien.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116:3724-3734.
2. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. J.Clin.Oncol. 2010;28:2373-2380.
3. Lenz, G., Chapuy, B., Glass, B., Keil, F., Klapper, W., Nickelsen, M., Schmidberger, H., Schmitt, C. A., and Urban, N. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Onkopedia . 1-7-2022. Ref Type: Online Source
4. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N.Engl.J.Med. 2022;386:351-361.
5. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. Ann.Oncol. 2018;29:1822-1827.
6. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. Ann.Oncol. 2017;28:3058-3064.
7. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. J.Clin.Oncol. 2017;35:544-551.

8. Lenz, G., Fridrik, M. A., Klapper, W., Schmitz, N., and Glass, B. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. Onkopedia Leitlinien. 30-8-2019. Ref Type: Online Source
9. Tilly H, Gomes da SM, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-v125.
10. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:629-639.
11. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:365-371.
12. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:155-165.
13. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106:2417-2426.
14. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv.* 2021;5:2707-2716.
15. Northend M, Wilson W, Osborne W et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv.* 2022;6:2920-2926.
16. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6:533-543.
17. Qualls DA, Lambert N, Caimi PF et al. Tafasitamab and lenalidomide in large B cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study. *Blood* 2023
18. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:2294-2308.
19. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141:1675-1684.
20. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:640-654.
21. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2023;389:148-157.
22. Locke FL, Chou J, Vardhanabhuti S et al. Association of Pretreatment Tumor Characteristics and Clinical Outcomes Following Second-Line Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:7565.
23. Westin JR, Locke FL, Dickinson M et al. Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin.Cancer Res.* 2023;29:1894-1905.
24. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852.
25. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995;13:1734-1740.

26. Philip T, Chauvin F, Armitage J et al. Parma international protocol: Pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *B* 1991;77:1587-1592.
27. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
28. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:4184-4190.
29. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
30. Fingrut WB, Gyurkocza B, Davis E et al. Racial disparities in access to alternative donor allografts persist in the era of "donors for all". *Blood Adv.* 2022;6:5625-5629.
31. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:757-766.
32. Bethge WA, Martus P, Schmitt M et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *B* 2022;140:349-358.
33. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat.Med.* 2022;28:2145-2154.
34. Dreger P, Corradini P, Gribben JG et al. CD19-Directed CAR-T Cells as First Salvage Therapy for large B-cell lymphoma: Towards a Rational Approach. *Lancet Haematol.* 2023;in press:
35. Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA et al. A national service for delivering CD19 CAR-T in large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br.J.Haematol.* 2022;198:492-502.
36. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140:2248-2260.
37. Houot R, Bachy E, Cartron G et al. Axicabtagene ciloleucel in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: the phase 2 ALYCANTE trial. *Nat.Med.* 2023
38. Dreger P, Holtick U, Subklewe M et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience. *Bone Marrow Transplant.* 2023;58:229-232.
39. Jacobson CA, Locke FL, Ma L et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant.Cell Ther.* 2022;28:581.e1-581.e8.
40. Kuhn A, Kirkwood AA, Roddie C et al. CAR T in patients with large B-cell lymphoma not fit for autologous transplant. *Br.J.Haematol.* 2023;202:65-73.