



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Axicabtagen-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom,
hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv
innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	44
4.	Verfahrensablauf	44
5.	Beschluss	47
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	68
B.	Bewertungsverfahren.....	79
1.	Bewertungsgrundlagen	79
2.	Bewertungsentscheidung	79
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
2.2	Nutzenbewertung	79
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	80
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	81
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	85
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	86
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	86
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	88

5.1	Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH	88
5.2	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	154
5.3	Stellungnahme: Galapagos Biopharma Germany GmbH	162
5.4	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	174
5.5	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	187
5.6	Stellungnahme: DAG-HSZT / DGHO / GLA.....	207
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	235
5.8	Stellungnahme: Paul-Ehrlich-Institut.....	240
D.	Anlagen	244
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	244
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	264

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) wurde am 1. Dezember 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 14. Oktober 2022 hat Axicabtagen-Ciloleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November

2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Yescarta zur Behandlung des diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. November 2022 fristgerecht das Dossier nach Maßgabe des § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Yescarta hat am 1. Dezember 2023 die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten und wurde bisher nicht unter Vorlage der Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren zeitlich befristet ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze aufgefordert, Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen abweichend von § 35a Absatz 1 Satz 11 nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht am 30. Juni 2023 zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.“ das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) gemäß Fachinformation

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie²

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab *und*
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

² Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Axicabtagen-Ciloleucel sind für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten folgende Wirkstoffe zugelassen:
- Eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ weisen die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin auf.

- Eine Zulassung für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bzw. des high-grade B-Zell-Lymphoms (HGBCL) nach einer Erstlinientherapie weisen die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und Lisocabtagen maraleucel auf.

Die genannten Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen nicht vollständig ab.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Zudem kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgenden Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 16. November 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung aufweisen; b) Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)
 - Anlage I: Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.
- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich um Erwachsene mit einem frühen Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie.

Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien^{3,4,5} geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidivierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGBL bei Eignung für eine Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL orientiert.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL und HGBL, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie³ unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.

Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.

Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium Hochdosisfähigkeit für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext

³ Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52).

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.

Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.

Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.

Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht genterapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.

Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Auch das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel wurde erst kürzlich abgeschlossen. Hier wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.

In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.

In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.

Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktionschemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosis-fähigen Erwachsenen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung⁶ eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionschemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit

⁶ Stand 18. Oktober 2023

Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{7,8} Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁹ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Die Bestimmung einer CAR-T-Zelltherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen kommt für den vorliegenden Beschluss unter Berücksichtigung des § 6 Absatz 2 Satz 2 SGB V nicht infrage. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in

⁷ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁸ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, 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 LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6.

⁹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.

In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE *oder* R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosis-fähige Erwachsene mit DLBCL und HGBL. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.

In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel für nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität wurde erst kürzlich abgeschlossen. Für die Patientengruppe, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen, wurde kein Zusatznutzen festgestellt, da keine Daten für diese Patientengruppe vorlagen. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Lisocabtagen maraleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Axicabtagen-Ciloleucel als auch Lisocabtagen maraleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Lisocabtagen maraleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosis-fähige Erwachsene mit DLBCL und HGBCL bestimmt.

Hierbei ist anzumerken, dass das HGBL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird.¹⁰ Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBL in Betracht zu ziehen.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹⁰ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
- Tafasitamab + Lenalidomid

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ZUMA-7 für die vorliegende Bewertung zur Zusammenfassende Dokumentation

Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie ZUMA-7 war Grundlage der Dossierbewertung des IQWiG. Zudem waren die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Studie ZUMA-7 vor. In der laufenden, offenen Phase III-Studie ZUMA-7 wird Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber einer Induktionstherapie mit R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP und R-GDP gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (SZT) verglichen. Die Studie wird seit Januar 2018 in 77 Zentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit DLBCL und HGBL mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinientherapie bestehend aus Rituximab und Anthrazyklin-basierter Chemoimmuntherapie eingeschlossen. Zusätzlich musste das Ziel bestehen, mit einer HDCT sowie einer autologen SZT fortzufahren, sofern die Patientinnen und Patienten auf die Induktionstherapie ansprechen, einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1), eine adäquate Organfunktion und eine radiologisch dokumentierte Erkrankung aufwiesen.

Insgesamt wurden 359 Patientinnen und Patienten - stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie) und nach sekundärem altersadjustiertem internationalem prognostischem Index (sAAPI) (0 oder 1 vs. 2 oder 3) - im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) oder Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 179) randomisiert eingeschlossen.

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation. In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes erhalten. Eine Brückentherapie in Form einer Chemoimmuntherapie war in der Studie ZUMA-7 nicht erlaubt. Patientinnen und Patienten mit einem Progress der Erkrankung nach vorherigem Ansprechen zu Tag 50 konnten erneut eine Lymphodepletion und eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit 2 bis 3 Zyklen R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes. Patientinnen und Patienten, die nach 2 bis 3 Zyklen Induktionstherapie (ca. zu Tag 50) ein partielles oder komplettes Ansprechen auf die Therapie gemäß der Lugano-Klassifikation (Cheson et al.; 2014) erreichten, erhielten anschließend eine HDCT und eine autologe SZT.

Antineoplastische Folgetherapien lagen in beiden Studienarmen im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes und waren ohne Einschränkung möglich. Insgesamt erhielten zum 2. Datenschnitt im Interventionsarm 49 % und im Vergleichsarm 72 % der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie, hierzu zählten im Interventionsarm die Chemo(immun)therapie (81 %) sowie die Hochdosistherapie gefolgt von autologer SZT (15 %) und im Vergleichsarm die autologe CD19-CAR-T-Therapie (77 %).

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-7 ist das Ereignisfreie Überleben (EFS). Zudem liegen Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Es wurden bisher zwei Datenschnitte durchgeführt. Beim Datenschnitt am 18.03.2021 handelt es sich um die primäre EFS Analyse und 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Der Datenschnitt am 25.01.2023 war die finale Analyse zum Gesamtüberleben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 wurde R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP mit anschließender HDCT und SZT eingesetzt. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt, wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Insgesamt wird die zweckmäßige Vergleichstherapie, die mit Änderungen für den vorliegenden Beschluss bestimmt worden ist, als umgesetzt bewertet.

zur Durchführung der Studie ZUMA-7

Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird¹¹. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel. Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.

Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 nur die Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel Infusion erlaubt. Dieses Vorgehen in der Studie ZUMA-7 wird für die Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als akzeptabel erachtet. Die Kliniker haben in ihren Stellungnahmen erläutert, dass die Beantwortung der Frage der

¹¹ European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2023]. https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Brückentherapie derzeit im Fluss sei. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht auf Evidenz und bezieht sich ausschließlich auf die Drittlinietherapie. Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Daher könne der Verzicht auf eine platinbasierte Chemoimmuntherapie als Brückentherapie nicht als Abweichung vom Versorgungsstandard aufgefasst werden. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu den Folgetherapien vor. Die eingesetzten Folgetherapien werden grundsätzlich als angemessen eingeschätzt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes näherungsweise kann der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.

Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Für die Bewertung ist potenziell der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant.

In der Studie ZUMA-7 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Krankheitsprogression
- Stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung nur für den 1. Datenschnitt vor. Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt werden für den 1.

und 2. Datenschnitt vorgelegt. Mit den Daten, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, wird klargestellt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab.

Für den Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ ging aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, ob dieser per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Gründen für die Ereignisse im Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ im Vergleichsarm gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vor. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde gemäß pharmazeutischem Unternehmer anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie aus jeglichem Grund nur der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis für den Endpunkt EFS gewertet. Der pharmazeutische Unternehmer definiert das EFS im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse als Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt.

Für die Bewertung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes werden die Auswertungen zum EFS gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt am 18.03.2021), die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung des Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis (Datenschnitt am 18.03.2021) sowie die Sensitivitätsanalysen des IQWiG zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit der Endpunkt EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann, ist die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts EFS mit Unsicherheiten versehen. Vom IQWiG wurde angeführt, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm nach der Induktionstherapie eine CR oder PR erreicht hatten, unklar sei, warum sie im Anschluss keine Stammzelltransplantation erhielten. Insbesondere verblieben für das Ereignis „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Die Vertreter der klinischen Fachgesellschaften führten im Stellungnahmeverfahren dazu aus, dass bei der Entscheidung, ob nach Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation erfolgen kann, nicht nur das Erreichen von CR oder PR sondern auch der Allgemeinzustand der meist älteren und durch die toxischen Induktionstherapien sehr belasteten Patientinnen und Patienten sowie andere Laborparameter (LDH) und klinische Symptome, die nach Bildgebung auftreten können, herangezogen werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der im Vergleichsarm keine SZT bekommen hat, entspricht dem vorheriger Studien im Anwendungsgebiet (z.B. TRANSFORM Studie).

Zur endgültigen Klärung der Frage, warum im Vergleichsarm Patientinnen und Patienten mit CR oder PR nach Induktionstherapie keine SZT erhielten, wäre eine detailliertere Auflistung der Gründe für das Scheitern dieses kurativen Ansatzes wünschenswert gewesen. Zudem ist zur umfassenderen Abbildung des Scheiterns des kurativen Ansatzes notwendig, auch das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis zu erfassen. Diese Angaben liegen nicht vor.

Insgesamt werden somit die Ergebnisse zum EFS trotz bestehender Unsicherheiten auch vor dem Hintergrund großer Effekte in fast allen vorliegenden Analysen als hinreichend aussagekräftig beurteilt, um eine Bewertung hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vorzunehmen. In diesem Fall wird zudem das Ergebnis zum Gesamtüberleben in die weitergehende Beurteilung mit einbezogen, das einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel aufzeigt. In Anbetracht der Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen wird insgesamt ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zum 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 vor. Im Dossier wurden keine Daten zum relevanten 2. Datenschnitt vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen vor.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Datenqualität und Auswertbarkeit der erhobenen patientenberichteten Endpunkte in der Studie ZUMA-7:

Der Anteil fehlender Werte steigt im Studienverlauf stark an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden. Zusätzlich liegt ein hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten vor.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Symptomatik und Gesundheitszustand werden aus diesen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie ZUMA-7 anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.

Es wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nebenwirkungen

In der Studie ZUMA-7 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zum Studientag 150 oder bis zum Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst.

Bei der vorgelegten Auswertungspopulation handelt es sich um das Safety-Analysis-Set, welches im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Hierbei gehen UE dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten, nicht in die Auswertung ein. Im Gegensatz dazu, werden im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben.

Dies ist problematisch, da für die Nutzenbewertung Auswertungen notwendig sind, in der UE die während der vorbereitenden Prozesse und Wartezeit bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel berücksichtigt werden. Es handelt sich somit um eine unvollständige Analysepopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie ZUMA-7 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird basierend auf den Ergebnissen zu dem Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt. Das Ausmaß dieses Vorteils lässt sich aufgrund von relevanten Unsicherheiten jedoch nicht quantifizieren.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte sowie des hohen differenziellen Anteils an in der Auswertung fehlender Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.

Die vorliegenden Auswertungen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtbewertung wird daher für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase III-Studie ZUMA-7.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

Limitationen ergeben sich daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, sowie Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.

In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der 1-armigen Studie ALYCANTE vor, in der 62 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, nach einer Erstlinientherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Da es sich hierbei nicht um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, ist die Studie ALYCANTE nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der pivotalen Studie ZUMA-7 waren für die Nutzenbewertung nicht geeignet, weshalb eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten in der vorliegenden Bewertung nicht möglich gewesen war.

Dem liegt insbesondere zugrunde, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine nicht sachgerechte Auswertungspopulation für die dargelegten Ergebnisse zu Nebenwirkungen herangezogen worden war, in der Daten zu unerwünschten Ereignissen aus dem Interventionsarm der Studie ZUMA-7 unberücksichtigt blieben.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung sollen Auswertungen zu allen Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen in der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden, die auf einer Auswertungspopulation basieren, die im Interventionsarm nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, sondern mit der unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion, umfasst werden. Laut Studienprotokoll sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 4 des Dossiers sind in der Studie ZUMA-7 unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse bzw. seit Randomisierung erhoben worden.

Zudem sollen für diese Auswertungen Ereigniszeitanalysen vorlegt werden.

Im Übrigen sollen im Dossier für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ZUMA-7, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2024 als angemessen.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen hinsichtlich ihrer Eignung für eine Hochdosistherapie unterschieden.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Für diese Patientengruppe liegen Daten der Phase III-Studie ZUMA-7 zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber einer Induktionstherapie (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP) + HDT + autologer SZT vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird basierend auf den Ergebnissen zu dem Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt. Das Ausmaß dieses Vorteils lässt sich aufgrund von relevanten Unsicherheiten jedoch nicht quantifizieren.

Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.

Die vorliegenden Auswertungen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtbewertung wird für Axicabtagen-Ciloleucel ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt.

In der Gesamtschau der vorliegenden Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet, weil zusätzliche Auswertungen zu Nebenwirkungen als notwendig erachtet werden

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse aus der 1-armigen Studie ALYCANTE vorgelegt. Da es sich hierbei nicht um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, ist die Studie ALYCANTE nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz mit DLBCL und HGBL sowie eine Einschränkung der Zielpopulation vor, die über das in der Fachinformation genannte Anwendungsgebiet hinausgeht.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16.

November 2023)¹². Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dose Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patientinnen- und Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen

¹² Nutzenbewertungsverfahren D-951 Lisocabtagen maraleucel

diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe als Behandlungsoptionen des zu bewertenden Arzneimittels an.

Axicabtagen-Ciloleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierten stationären Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel wird entsprechend den Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde³. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)⁸ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹³ abgestellt.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2023 (4 000,71 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 1. Januar 2023: 230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

13 Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28 (27):4184-90

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1, zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus))	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	(Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)			
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre	einmalig		15,9 (mittlere Verweildauer)	15,9
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		23,4 (mittlere Verweildauer)	23,4
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag -1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,5 (mittlere Verweildauer)	7,5
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		35,0 (mittlere Verweildauer)	35,0

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				
Tafasitamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13,0	<u>Zyklus 1:</u> 5	33,0
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15, 22 (28-Tage-Zyklus)		<u>Zyklus 2 + 3:</u> 4	
	<u>Zyklus 4 bis Progress:</u> Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)		<u>ab Zyklus 4:</u> 2	
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).¹⁴

¹⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Für das zu bewertende Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Axicabtagen-Ciloleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen-Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelfusionsbeutel	1	1 Einzelfusionsbeutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 1 900 mg				– 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ²	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	= 2 x 3 800 mg				12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹³</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,13}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 800 mg	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen-Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebens-	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	fähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	12 mg/kg = 924 mg	924 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Stationäre Behandlungen:

Be-rechnungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-weil-dauer [d]	DRG-Bewer-tungs-relation (Haupt-abtei-lung)	Bundes-basisfall-wert	Pflege-erlös-bewer-tungs-relation	Pflege-ent-gelt-wert	Fallpau-schalenerlös	Pflege-erlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									

2023	R61G	7,5	0,992	4 000,71 €	0,7667	230 €	3 968,70 €	1 323,56 €	5 291,26 €
2023	A04E	35,0	9,226	4 000,71 €	1,9083	230 €	36 910,55 €	15 362,82 €	52 272,37 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
2023	A42A	15,9	1,979	4 000,71 €	0,7723	230 €	7 917,41 €	2 824,30 €	10 741,71 €
2023	A15C	23,4	5,380	4 000,71 €	1,2260	230 €	21 523,82 €	6 598,33 €	28 122,15 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	272 000 €	0 € ¹⁵	272 000 €

¹⁵ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Rituximab</i>					
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,53 €	2,00 €	350,68 €	3 286,85 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,93 €	2,00 €	172,53 €	1 645,40 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,12 €	2,00 €	69,93 €	676,19 €
<i>Gemcitabin</i>					
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
<i>Dexamethason</i>					
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	2,00 €	0 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	2,00 €	0 €	79,59 €
<i>Cisplatin 142,5 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
<i>Cisplatin 190 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
<i>Ifosfamid</i>					
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	7,90 €	167,87 €
<i>Carboplatin</i>					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
<i>Etoposid</i>					
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	2,00 €	3,35 €	76,55 €
<i>Cytarabin</i>					
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
<i>Bendamustin</i>					
Bendamustin 25 mg	5 PKI	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PKI	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Bendamustin 100mg	5 PKI	1 620,96 €	2,00 €	204,07 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PKI	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
<i>Weitere Arzneimittel</i>					
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	433,33 €	10 245,06 €
Tafasitamab 500 mg	1 PKI	654,48 €	2,00 €	61,05 €	591,43 €
Lenalidomid 25 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; TAB = Tabletten PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation für Axicabtagen-Ciloleucel lediglich empfohlen. Da in der Fachinformation von Polatuzumab vedotin diesbezüglich keine konkreten Dosierungsempfehlungen ausgewiesen sind, können diese Kosten nicht beziffert werden.

Mesna wird in Kombination mit Ifosfamid zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis gegeben.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für Axicabtagen-Ciloleucel an.

Für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2 = 950 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 950 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €	3,0	73,19 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer <u>oder</u> allogener Stammzelltransplantation</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Prämedikation (R-GDP)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 3,0	16, 19 € – 32,38 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg –	2,96 € – 3,32 €	0,15 € – 0,17 €	0,13 € – 0,14 €	2,68 € – 3,01 €	2,0 – 3,0	2,68 € – 3,01 €

¹⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
	10 TAB 1000 mg						
<i>Prämedikation (R-DHAP)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 4,0	16, 19 € – 32,38 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Prämedikation (R-ICE)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	3,0 – 4,0	32,38 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)</i>							
<p>Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.</p>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2,0 – 3,0	91,10
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2,0	21,79 €
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	– 3,0	– 54,37 €
<i>Mesna (R-ICE)</i>							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von 24-Stunden- Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis),	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1900 mg						
	10 ILO 400 mg	32,26 €	2,00 €	0,99 €	29,27 €	2 - 3	58,54 € – 87,81 €
	50 AMP 400 mg	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €	2-3	257,72 € – 386,58 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden							
<i>Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>							
<i>Bendamustin und Rituximab</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP: 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Rituximab</i>							
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	6,0	48,57 €
Paracetamol ¹⁶ (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2023

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfssteuer“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfssteuer in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien

zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Fachinformation für Yescarta;
Stand: Juli 2023

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Fachinformation für Yescarta;
Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Mit Schreiben vom 7. November 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Dezember 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Plenum	1. Juni 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2023 6. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 23.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gemäß dem Beschluss vom 21. Dezember 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Axicabtagen-Ciloleucel

Beschluss vom: 21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023
BANz AT 07.03.2024 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Oktober 2022):

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason)

oder

- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

oder

- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)¹⁷

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

¹⁷ Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁸

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie ZUMA-7:

- Offene, randomisierte Phase III-Studie
- Axicabtagen-Ciloleucel versus Induktions-Chemotherapie mit R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP gefolgt von Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)
- 1. Datenschnitt: 18.03.2021

¹⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-66) und dem Addendum (A23-106) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben^a					
	180	n.e. [28,6; n.b.] 82 (46)	179	31,1 [17,1; n.b.] 95 (53)	0,726 [0,540; 0,98] 0,017

Morbidität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
<i>Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt 18.03.2021)</i>					
Ereignisrate ^c	180	– 108 (60)	179	– 144 (80)	RR: 0,75 [0,65; 0,86] < 0,001 ^d
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 11 (6)	179	– 63 (35)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
EFS	180	8,3 [4,5; 15,8] 108 (60)	179	2,0 [1,6; 2,8] 144 (80)	0,40 [0,31; 0,51]

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
					< 0,001
Sensitivitätsanalyse - Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken					
Ereignisrate ^c	180	- 104 (58)	179	- 136 (76)	RR: 0,76 [0,65; 0,88] < 0,001 ^d
Krankheitsprogression	180	k.A.	179	k.A.	
Tod jeglicher Ursache	180	k.A.	179	k.A.	
Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt	180	k.A.	179	k.A.	
EFS	180	11,2 [5,0; 21,5] 104 (58)	179	2,0 [1,7; 2,7] 136 (76)	0,40 [0,31; 0,53] < 0,001

Sensitivitätsanalysen des IQWiG (Datenschnitt 18.03.2021)

Sensitivitätsanalyse 1: minimal mögliche Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten

Ereignisrate ^c	180	- 106 (59) ^d	179	- 107 (60) ^d	RR: 0,99 [0,83; 1,17] 0,912 ^d
Krankheitsprogression	180	- 82 (46)	179	- 75 (42)	
SD gemäß zentraler Beurteilung als bestes	180	- 4 (2)	179	- 0 (0)	

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Ansprechen bis Tag 150					
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 9 (5) ^{d,e}	179	– –	
SD gemäß zentraler Beurteilung als bestes Ansprechen zu Tag 50 ^f	180	– –	179	– 26 (15)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	k. A. 106 (59) ^d	179	k. A. 107 (60) ^d	k.A.
Sensitivitätsanalyse 2: maximal mögliche Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten					
Ereignisrate ^c	180	– 106 (59) ^d	179	– 128 (72) ^d	RR: 0,82 [0,71; 0,96] 0,012 ^d
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 9 (5) ^{d,e}	179	– –	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei SD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt		– –		– 21 (12) ^d	

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei PD gemäß Prüfarztin oder Prüfarzt		– –		– 26 (15 ^d)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	k. A. 106 (59) ^d	179	k. A. 128 (72) ^d	k.A.
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)					
keine geeigneten Daten ^g					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
keine geeigneten Daten ^g					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^g				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
keine geeigneten Daten ^h					

- a Analysen des pharmazeutischen Unternehmers
b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
c Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.
d Berechnung des IQWiG
e Im Interventionsarm erhielten 2 Patientinnen oder Patienten eine neue Lymphomtherapie ohne vorherige Krankheitsbeurteilung (für 1 Patientin oder Patient wurde die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund eines kardialen Lymphoms als nicht geeignet befunden und 1 Patientin oder Patient erhielt kein Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund erhöhter Alanin-Aminotransferase Grad 2). Diese beiden Patientinnen oder Patienten wurden in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt, da diese Situationen kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen.
f Es wird davon ausgegangen, dass bei SD als bestem Ansprechen zu Tag 50 eine neue Lymphomtherapie begonnen wurde und dass daher keine Schnittmenge zwischen diesen Patientinnen und Patienten und denjenigen mit SD als bestem Ansprechen bis Tag 150 besteht.
g fehlende Daten und hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten
h unvollständige Analysepopulation

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EFS = ereignisfreies Überleben; HDCT = Hochdosismchemotherapie; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = stabile Erkrankung; SZT = Stammzelltransplantation; vs. = versus

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
ca. 800 – 1 130 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
ca. 800 – 1 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es

Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dose Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patientinnen- und Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>762,04 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	228,06 € - 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € - 9 836,18 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € - 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € - 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € - 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €
R-ICE	10 077,28 € - 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € - 13 560,91 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionaler Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € - 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	575,52 € - 863,28 €
Cisplatin	285,96 € - 428,94 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-DHAP	6 221,19 € - 12 002,65 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	38 863,86 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 185,83 € - 48 700,04 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	48 941,14 € - 49 130,44 € (2 Zyklen R-ICE) – 52 140,82 € - 52 424,77 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 085,05 € - 50 866,51 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	228,06 € - 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € - 9 836,18 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € - 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € - 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € - 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €
R-ICE	10 077,28 € - 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € - 13 560,91 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € - 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	575,52 € - 863,28 €
Cisplatin	285,96 € - 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € - 12 002,65 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	57 563,63 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 885,60 € - 67 399,81 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	67 640,91 € - 67 830,21 € (2 Zyklen R-ICE) – 70 840,59 € - 71 124,54 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 784,82 € - 69 566,28€
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Axicabtagen-Ciloleucel - Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapien</i>					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	monoklonalen Antikörpern				
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Induktionschemotherapien</i>					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>762,04 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Polatumumab Vedotin	61 470,36 €
Bendamustin	6 023,10 €
Rituximab	15 946,26 €
Gesamt	83 439,72 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>62,65 € – 62,98 €</i>
Tafasitamab + Lenalidomid	
Tafasitamab	97 585,95 €
Lenalidomid	427,76 €
Gesamt	98 013,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Axicabtagen-Ciloleucel - Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Polatumumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2023)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die zu der Patientengruppe

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1,2,3,4 und 5 sind bis zum 1. Juli 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 7. März 2024
BAnz AT 07.03.2024 B4
Seite 1 von 11

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Axicabtagen-Ciloleucel
(neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom,
hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie,
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 1. Februar 2024 (BAnz AT 23.02.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gemäß dem Beschluss vom 21. Dezember 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Axicabtagen-Ciloleucel

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Oktober 2022):

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason)

oder

- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)

oder

- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)¹

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

¹ Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4



b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
– Polatumumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
und

– Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie ZUMA-7:

– Offene, randomisierte Phase III-Studie

– Axicabtagen-Ciloleucel versus Induktions-Chemotherapie mit R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP gefolgt von Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)

– 1. Datenschnitt: 18. März 2021

– 2. Datenschnitt: 25. Januar 2023

Mortalität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben ^a	180	n. e. [28,6; n. b.] 82 (46)	179	31,1 [17,1; n. b.] 95 (53)	0,726 [0,540; 0,98] 0,017

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-66) und dem Addendum (A23-106), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt 18. März 2021)

Ereignisrate ^c	180	– 108 (60)	179	– 144 (80)	RR: 0,75 [0,65; 0,86] < 0,001 ^d
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphom- therapie	180	– 11 (6)	179	– 63 (35)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
EFS	180	8,3 [4,5; 15,8] 108 (60)	179	2,0 [1,6; 2,8] 144 (80)	0,40 [0,31; 0,51] < 0,001

Sensitivitätsanalyse – Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken

Ereignisrate ^c	180	– 104 (58)	179	– 136 (76)	RR: 0,76 [0,65; 0,88] < 0,001 ^d
Krankheitsprogression	180	k. A.	179	k. A.	
Tod jeglicher Ursache	180	k. A.	179	k. A.	
Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt	180	k. A.	179	k. A.	
EFS	180	11,2 [5,0; 21,5] 104 (58)	179	2,0 [1,7; 2,7] 136 (76)	0,40 [0,31; 0,53] < 0,001

Sensitivitätsanalysen des IQWiG (Datenschnitt 18. März 2021)

Sensitivitätsanalyse 1: minimal mögliche Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten

Ereignisrate ^c	180	– 106 (59) ^d	179	– 107 (60) ^d	RR: 0,99 [0,83; 1,17] 0,912 ^d
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD gemäß zentraler Beurteilung als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphom- therapie	180	– 9 (5) ^{d, e}	179	– –	
SD gemäß zentraler Beurteilung als bestes Ansprechen zu Tag 50 ^f	180	– –	179	– 26 (15)	



Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	k. A. 106 (59) ^d	179	k. A. 107 (60) ^d	k. A.

Sensitivitätsanalyse 2: maximal mögliche Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten

Ereignisrate ^c	180	– 106 (59) ^d	179	– 128 (72) ^d	RR: 0,82 [0,71; 0,96] 0,012 ^d
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 9 (5) ^{d, e}	179	– –	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei SD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt		– –		– 21 (12) ^d	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei PD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt		– –		– 26 (15) ^d	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	k. A. 106 (59) ^d	179	k. A. 128 (72) ^d	k. A.

EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)

keine geeigneten Daten^g

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

keine geeigneten Daten^g

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^g				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)
	keine geeigneten Daten ^h				



- a Analysen des pharmazeutischen Unternehmers
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.
- d Berechnung des IQWiG
- e Im Interventionsarm erhielten 2 Patientinnen oder Patienten eine neue Lymphomtherapie ohne vorherige Krankheitsbeurteilung (für 1 Patientin oder Patient wurde die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund eines kardialen Lymphoms als nicht geeignet befunden und 1 Patientin oder Patient erhielt kein Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund erhöhter Alanin-Aminotransferase Grad 2). Diese beiden Patientinnen oder Patienten wurden in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt, da diese Situationen kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen.
- f Es wird davon ausgegangen, dass bei SD als bestem Ansprechen zu Tag 50 eine neue Lymphomtherapie begonnen wurde und dass daher keine Schnittmenge zwischen diesen Patientinnen und Patienten und denjenigen mit SD als bestem Ansprechen bis Tag 150 besteht.
- g fehlende Daten und hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten
- h unvollständige Analysepopulation

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EFS = ereignisfreies Überleben; HDCT = Hochdosistherapie; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SD = stabile Erkrankung; SZT = Stammzelltransplantation; vs. = versus

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

ca. 800 bis 1 130 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

ca. 800 bis 1 130 Patientinnen und Patienten

- 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dose Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter



Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleuceel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patientinnen- und Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleuceel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion Axicabtagen-Ciloleuceel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosischemotherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleuceel	272 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	762,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	
Induktionschemotherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € – 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cisplatin	228,06 € – 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € – 9 836,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € – 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € – 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € – 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € – 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € – 688,95 €
R-ICE	10 077,28 € – 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € – 13 560,91 € (3 Zyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionaler Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € – 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cytarabin	575,52 € – 863,28 €
Cisplatin	285,96 € – 428,94 €



R-DHAP	6 221,19 € – 12 002,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	38 863,86 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 185,83 € – 48 700,04 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	48 941,14 € – 49 130,44 € (2 Zyklen R-ICE) – 52 140,82 € – 52 424,77 € (3 Zyklen R-ICE)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 085,05 € – 50 866,51 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	
Induktionschemotherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € – 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cisplatin	228,06 € – 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € – 9 836,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € – 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € – 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € – 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € – 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € – 688,95 €
R-ICE	10 077,28 € – 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € – 13 560,91 € (3 Zyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € – 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cytarabin	575,52 € – 863,28 €



Cisplatin	285,96 € – 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € – 12 002,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	57 563,63 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 885,60 € – 67 399,81 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	67 640,91 € – 67 830,21 € (2 Zyklen R-ICE) – 70 840,59 € – 71 124,54 € (3 Zyklen R-ICE)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 784,82 € – 69 566,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen-Ciloleuceel – Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie					
Induktionschemotherapien					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €



R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € – 324 €

R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Induktionstherapien

R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €



Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € – 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleuceel	272 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	762,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Polatumumab Vedotin	61 470,36 €
Bendamustin	6 023,10 €
Rituximab	15 946,26 €
Gesamt	83 439,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	62,65 € – 62,98 €
Tafasitamab + Lenalidomid	
Tafasitamab	97 585,95 €
Lenalidomid	427,76 €
Gesamt	98 013,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen-Ciloleuceel – Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €



Zweckmäßige Vergleichstherapie

Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €

Tafasitamab + Lenalidomid

Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €
-------------	---	-------	---	------	---------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2023)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die zu der Patientengruppe

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3, 4 und 5 sind bis zum 1. Juli 2024 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. Dezember 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hoch



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Axicabtagen-Ciloleucel
- **Handelsname:** Yescarta
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL) (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.10.2023
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890)

Modul 1

(PDF 403,60 kB)

Modul 2

(PDF 388,87 kB)

Modul 3A

(PDF 1,35 MB)

Modul 4A

(PDF 7,10 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 6,58 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/>

02.10.2023 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,02 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
 - Tafasitamab + Lenalidomid

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 865,39 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 126,03 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2023** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Axicabtagen-Ciloleucl - 2022-11-15-D-890*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Axicabtagen-Ciloleucl (DLBCL und HGBL) – Aussetzung des Verfahrens

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/>

02.10.2023 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-CiloleuceI (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochgradig differenziertes B-Zell-Lymphom)
der Nutzenbewertung

Beschlussdatum: 02.02.2023

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschluss veröffentlicht: [BAnz AT 24.05.2023 B1](#)

Beschlusstext

(PDF 644,16 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 98,72 kB)

[Details zu diesem Beschluss](#)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.11.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.11.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.05.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	23.10.2023
Roche Pharma AG	13.10.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	20.10.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	23.10.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.10.2023
Paul-Ehrlich-Institut	23.10.2023
DAG-HSZT / DGHO / GLA	20.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Richter	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Neumann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Welte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Hr. Dr. Buhck	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Eggebrecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Fr. Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Poker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Steinbach-Büchert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Gossens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Möhlenbrink	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DAG-HSZT / DGHO / GLA						
Hr. Prof. Dr. Dreyling (GLA)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Chapuy (DGHO)						
Hr. Prof. Dr. Lenz (DGHO)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussiliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta® (2022-11-15-D-890)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gilead Sciences GmbH (Gilead) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 02.10.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) Stellung.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich dabei auf das Anwendungsgebiet (AWG) der Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgte am 14.10.2022 auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ZUMA-7.</p> <p>Das DLBCL ist eine sehr heterogene, aggressive und neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems und zählt zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Erwachsenen (1). Die Therapie in der Erstlinie besteht aus einer Kombination von Rituximab mit einer Polychemotherapie (R-CHOP) oder abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten aus einem R-CHOP-ähnlichen Protokoll (2-4). Für die Patienten, die auf diese Therapie nicht ansprechen oder ein schnelles Rezidiv erfahren, besteht eine deutlich schlechtere Prognose, da die Auswahl an Therapiemöglichkeiten begrenzt ist und die bis zur Zulassung der CAR-T-Zelltherapien als Standardtherapie in der</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Zweitlinie mit kurativem Ansatz eingesetzte autologe Stammzelltherapie (ASCT) aufgrund von Faktoren wie dem fortgeschrittenen Alter der Patienten, fehlender Chemosensitivität oder von Komorbiditäten nur einem Teil der Patienten zur Verfügung steht (5, 6). Entsprechend besteht für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (r/r) DLBCL in der Zweitlinie ein hoher Bedarf an wirksamen und kurativen Therapiemöglichkeiten.

Die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Studie ZUMA-7 wurde nach Good Clinical Practice (GCP)-Standards durchgeführt und ermöglicht einen Vergleich von Axi-Cel gegenüber der bisherigen Standardtherapie im relevanten AWG, einer Induktionstherapie mit R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP und bei Ansprechen eine nachfolgende Hochdosismotherapie (HDCT) mit anschließender ASCT (im Folgenden als SoC bezeichnet).

Die Erhebung erfolgt auf Basis von validen und patientenrelevanten Endpunkten und die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 zeigen, dass Axi-Cel im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie zu hohen Ansprechraten und einem statistisch signifikant verlängerten Ereignisfreiem Überleben (EFS), Progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) führt.

Die ZUMA-7-Studie ist die erste randomisierte kontrollierte Studie (RCT) in der Indikation DLBCL, die seit der PARMA-Studie vor circa 30 Jahren einen statistisch signifikanten Mortalitätsvorteil gezeigt hat und stellt somit einen Meilenstein im Indikationsgebiet dar (7-9).

Das Intention-to-Treat (ITT)-basierte Hazard Ratio (HR) für OS liegt bei 0,726 (95%-Konfidenzintervall (KI) [0,540; 0,977]) und zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Axi-Cel gegenüber SoC (Die ITT-basierte Analyse entspricht dem im statischen Analyseplan (SAP) und Studienprotokoll definiertem Full-Analysis-Set (FAS)).

Das Erreichen der statistischen Signifikanz im OS ist aufgrund der Tatsache bemerkenswert, dass 57% der Patienten im Vergleichsarm

ebenfalls eine CAR-T-Zelltherapie als eine Folgetherapie erhielten, davon 77% Axi-Cel (9). Aus diesem Grund ist das deutlich bessere OS im SoC-Arm auf Basis der ITT-Analyse im Vergleich zu historischen SoC-Armen (ohne anschließende CAR-T-Zelltherapie) erklärbar (5, 10).

Um die Verzerrung des Behandlungseffekts durch den Behandlungswechsel auf das OS im Vergleichsarm zu berücksichtigen, waren Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT)-Methode im Studienplan präspezifiziert. Diese führten zu einem korrigierten HR von 0,608 (95%-KI [0,449; 0,824] für das OS. Die durch die RPSFT-Methode korrigierten OS-Schätzer wurden von verschiedenen europäischen HTA-Organisationen berücksichtigt, so z. B. in Dänemark (DMC), Norwegen (NoMA) und dem Vereinigten Königreich (NICE) (11).

Die hohe Effektivität hinsichtlich Mortalität und Morbidität wird erreicht, ohne dass statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität beobachtet werden konnten. Bei der Erhebung der Lebensqualität wurde der Axi-Cel-Arm möglicherweise benachteiligt, da die Lebensqualität nach einem EFS-Ereignis gemäß SAP nicht weiter erhoben wurde - die zu erwartende Verringerung der Lebensqualität nach einem EFS-Ereignis wurde somit nicht berücksichtigt. Die mediane Beobachtungsdauer lag für den EORTC-QLQ-C30 Fragebogen im Axi-Cel-Arm bei 13,7 Monaten und im SoC-Arm bei 3,5 Monaten. Für die EQ-5D VAS waren es 12,7 Monate bzw. 3,5 Monate.

Die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 beweisen klinische und patientenrelevante Vorteile von Axi-Cel bezüglich der Ansprechrate, des EFS und PFS, deren Ausmaß als erheblich eingestuft werden kann. Für Symptomatik und OS lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie ableiten. Wenn für das substantielle Confounding durch den Therapiewechsel auf eine CAR-T-Zelltherapie im Vergleichsarm nach der präspezifizierten und international anerkannten RPSFT-Analyse korrigiert wird, ergibt sich sogar ein erheblicher Zusatznutzen für OS.

Die überzeugenden und aufgrund der Studienqualität aussagekräftigen Ergebnisse der Studie ZUMA-7 wurden auf internationalen medizinischen Fachkongressen vorgestellt und im New England Journal of Medicine (NEJM) publiziert. Angesichts des hohen therapeutischen Nutzens von Axi-Cel wurden die Ergebnisse als ein Paradigmenwechsel in der Therapie der Patienten mit einem DLBCL und einem frühen Rezidiv nach einer Erstlinientherapie bezeichnet (12). Erste Beobachtungen aus der Versorgungsrealität, die in Frankreich durch das unabhängige DESCAR-T Register erhoben wurden, bestätigen die Ansprechraten der Studie ZUMA-7 (13, 14).

Axi-Cel wurde entsprechend in nationalen und internationalen Leitlinien als bevorzugte Therapieoption in diesem Therapiesetting benannt (2, 3, 15).

Die Studie ZUMA-7, die aufgrund ihres Designs dem Evidenzgrad 1b entspricht (16), wurde vom IQWiG aufgrund von möglichen Datenmängeln im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Aus Sicht von Gilead können mit dieser Stellungnahme sämtliche Kritikpunkte ausgeräumt werden:

- Die aus IQWiG-Sicht fehlenden Daten werden mit dieser Stellungnahme eingereicht.
- Die Einschätzung des IQWiG hinsichtlich Unsicherheiten im Studiendesign und der Durchführung der Studie wird von Gilead nicht geteilt. Wie in jeder RCT liegt ein Verzerrungspotenzial vor, es ist jedoch anzunehmen, dass die Richtung der Verzerrung für die Endpunkte OS und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund des Behandlungswechsels und der im Protokoll festgelegten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität primär zuungunsten des Axi-Cel-Arms ausfällt.

Darüber hinaus wird betont, dass die im Rahmen des Zulassungsprozesses gestellten Fragen und nun durch das IQWiG in der

<p>Nutzenbewertung aufgegriffenen Punkte in Bezug auf die Studiendurchführung bereits ausführlich gegenüber der Zulassungsbehörde beantwortet wurden. Die erteilte positive Opinion und die darauf erfolgte Zulassung von Axi-Cel durch die verantwortlichen Behörden bestätigen vollumfänglich die Integrität der Studie. Vor diesem Hintergrund bestand aus Sicht von Gilead zunächst kein Anlass, im Rahmen des Nutzendossiers hierauf gesondert einzugehen.</p> <p>Die Studie ZUMA-7 ist somit für die Nutzenbewertung geeignet und sollte bei der abschließenden Bewertung endpunktübergreifend uneingeschränkt berücksichtigt werden.</p> <p>Die spezifischen Positionen der Stellungnahme werden wie folgt gegliedert:</p> <ul style="list-style-type: none">- Studienintegrität der Studie- ZUMA-7- Anerkennung des Endpunktes Gesamtüberlebens- Validität des Endpunktes EFS und Interpretation des Endpunktes als „Scheitern des kurativen Ansatzes“- Relevanz einer Brückentherapie im Studiensetting- Anerkennung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse- Benennung der korrekten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)- Unterteilung der Population auf Basis der aktuellen Therapierealität- Ergänzende Analysen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität	
---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.36, S. I.26	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Die Studie ZUMA-7 weist endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist darin begründet, dass Unsicherheiten bei der Studiendurchführung bestehen. Wie weiter oben beschrieben, hat die EMA festgestellt, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring nicht hinreichend sicher voneinander abgeschirmt waren [11], wodurch die beschriebenen Änderungen an den Auslösern für die Analysen potenziell datengetrieben waren. Diese potenzielle Verzerrung betrifft alle Datenschnitte und Endpunkte. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.“</i></p> <p><i>„Der pU hat relevante Änderungen am Studienprotokoll (vor allem mit Version 5.0 vom 25.06.2020) vorgenommen, wobei nicht hinreichend sichergestellt ist, dass diese Änderungen ohne Kenntnis der Daten vorgenommen wurden. So wurde der Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse geändert, sowie die erforderliche Dauer der Nachbeobachtung von 150 Tage auf mindestens 9 Monate erhöht. Gleichzeitig führte der pU in dieser Protokolländerung eine 2. Interimsanalyse zum</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Durchführung der Studie ZUMA-7</u></p> <p>Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird¹¹. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gesamtüberleben ein, die nach 160 Todesfällen oder spätestens 4 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten stattfinden sollte. Diese Analyse wurde allerdings nicht durchgeführt, da bereits durch die primäre EFS-Analyse die Kriterien der geplanten 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben hinreichend abgebildet wurden. Auch der Auslöser der finalen Analyse zum Gesamtüberleben wurde angepasst und um die zeitliche Komponente spätestens 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten erweitert. Die zeitliche Komponente von 5 Jahren war letztendlich auch der Auslöser für den 2. Datenschnitt. Im European Public Assessment Report (EPAR) weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) darauf hin, dass während der Studiendurchführung beispielsweise für die Biostatistikerinnen und Biostatistiker ein durchgehender Zugang zu den Studiendaten bestand und keine klar definierte Firewall etabliert wurde, die sicherstellte, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren [11]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Änderungen an den Auslösern für die Analysen der Studie datengetrieben vorgenommen wurden. Hinzu kommt, dass ca. 8 Monate vor den oben genannten Anpassungen des Studienprotokolls eine Futility-Analyse durchgeführt wurde. Der pU äußert sich im Dossier hierzu nicht.“</i></p>	<p>über beide Studienarme begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel. Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position Gilead:</p> <p>Die vom IQWiG angeführten Kritikpunkte an der Studie ZUMA-7 zur Studiendurchführung und Anpassungen am Studienprotokoll mit der Schlussfolgerung, dass ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt, sind für Gilead nicht nachvollziehbar und werden als nicht gerechtfertigt angesehen. Im Folgenden wird ausgeführt, dass die Integrität und eine leitlinienkonforme Durchführung der Studie ZUMA-7 im gesamten Verlauf der Studie sichergestellt wurde.</p> <p>Die Studie ZUMA-7 wurde im Rahmen eines Zulassungsantrags (Investigational New Drug, IND) in den USA und in Übereinstimmung mit den anerkannten internationalen wissenschaftlichen und ethischen Standards durchgeführt. Dabei wurden die Leitlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) der Good Clinical Practice (GCP) sowie die in der Declaration of Helsinki verankerten Grundsätze berücksichtigt (17, 18).</p> <p>Bei DLBCL nimmt das Risiko eines EFS-Ereignisses (Tod aus beliebiger Ursache, Fortschreiten der Erkrankung oder Wechsel der Therapie) bei Behandlungen mit kurativer Absicht nach 6 Monaten deutlich ab, was sich basierend auf veröffentlichten Daten belegen lässt (5, 10, 19, 20). Die Protokolländerung in Amendment 5 wurde</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet. Die beobachtete Gesamtzahl der EFS- und OS-Ereignisse war viel niedriger als im geplanten Zeitrahmen ursprünglich erwartet. Es wurde davon ausgegangen, dass die zuvor getroffenen Annahmen bei der statistischen Modellierung (z. B. Behandlungseffekt eines oder beider Arme oder angenommenes konstantes Risiko im Zeitverlauf) möglicherweise nicht zutreffend waren.</p> <p>Verblindete statistische Vorhersagemodelle auf Basis der bis dahin beobachteten, über beide Behandlungsarme gepoolten EFS-Ereignisraten deuteten an, dass die ursprünglich angenommene Anzahl an EFS-Ereignissen von 270 bis Ende 2021 oder darüber hinaus durch die geringere Zahl an beobachteten Ereignissen bis zu diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht erreicht werden. In den Protokollversionen 1 bis 4 wurde die Anzahl von 250 EFS-Ereignissen als akzeptierte untere Grenze unter Erhaltung der Power bereits angenommen. Der primäre Datenschnitt erfolgte bei 252 EFS-Ereignissen.</p> <p>Die Dauer der Mindestnachbeobachtungszeit für die primäre EFS-Analyse wurde von 150 Tagen auf 9 Monate nach der Randomisierung verlängert, um eine ausreichende Reife der Daten und Aussagekraft der Ergebnisse (>85%) zu gewährleisten. Es</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde davon ausgegangen, dass die Durchführung der primären EFS-Analyse, wenn die Daten ausgereift sind, bei dennoch ausreichender Aussagekraft (88,5% statt 90%) das Risiko aufwiegt, auf unbestimmte Zeit auf 270 Ereignisse zu warten. Außerdem wurde die Auffassung vertreten, dass eine weitere Verzögerung bei der Durchführung der primären EFS-Analyse zu einer Kombination aus verpassten Bewertungen und Todesfällen aufgrund von Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie geführt hätte, wodurch zusätzliche Störfaktoren für das EFS eingeführt und die Interpretierbarkeit der Daten verringert worden wäre.</p> <p>Da EFS und OS in Studien mit DLBCL eng miteinander verbunden sind, war es möglich, dass die ursprünglichen Annahmen, die bei der statistischen Modellierung für EFS verwendet wurden, auch für OS falsch waren. Die Annahme eines konstanten Sterberisikos spiegelt sich nicht in historischen Studien wider, in denen die Mehrzahl der Todesfälle innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Behandlung auftritt (5, 10, 20, 21). Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass die COVID-19-Pandemie die Meldung von Ereignissen beeinflusst haben könnte. Die Verlangsamung der OS-Ereignisse führte dazu, dass die Zahl der zum Zeitpunkt der ersten OS-Zwischenanalyse zu erwartenden Ereignisse von geschätzten 140 Todesfällen auf 110 Todesfälle reduziert wurde.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Anbetracht dessen und bevor die erste OS-Zwischenanalyse stattfand, führte Gilead mit der Anpassung des Studienprotokolls proaktiv und ohne Voreingenommenheit eine zweite OS-Zwischenanalyse für den Zeitpunkt ein, zu dem etwa 160 Todesfälle beobachtet wurden oder spätestens vier Jahre nach der Randomisierung des ersten Probanden. Die Integrität der Studie blieb durch die Verblindung der aggregierten Daten gewahrt und der Zeitpunkt der primären OS-Analyse war unverändert, nämlich wenn etwa 210 Todesfälle beobachtet worden waren oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung des ersten Probanden (22).</p> <p>Wie im ZUMA-7-Studienintegritätsdokument (TID), Version 1.0 vom 19.10.2020 beschrieben, wurden Verfahren der Zugriffsbeschränkung auf aggregierte Daten und Daten auf Probandenebene vor den geplanten Analysen festgelegt, um eine verzerrungsfreie Studiendurchführung unter Bewahrung der Studienintegrität zu gewährleisten. Die Zugriffsebenen wurden implementiert, um operative Verzerrungen zu minimieren und die Integrität der Studie bis zur primären Analyse des EFS zu wahren. Sowohl Gilead als auch das ZUMA-7 Studienteam waren bis zur Erreichung des primären Endpunkts bezüglich der aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet. Für die Bereinigung der Daten und das Monitoring zur Sicherheit hatte das Studienteam</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den notwendigen, jedoch entsprechend beschränkten Zugriff auf Daten auf Patientenebene. Analysen nach randomisiertem Behandlungsarm wurden von Gilead weder vor einer Protokolländerung noch zu irgendeinem anderen Zeitpunkt während der Studie bis zur primären Analyse des EFS durchgeführt. Bis zur primären EFS-Analyse hatte Gilead keinen Zugang zu den aggregierten Daten nach Behandlungsarm. Ausschließlich das unabhängige Statistical Reporting Center (CRO) und das unabhängige Data and Safety Monitoring Board (DSMB) hatten Zugang zu den Randomisierungs-/Entblindungscodes und den vorläufigen Futility-Daten. Gilead wurde nicht über Einzelheiten dieser Analyse informiert. Die Mitglieder des ZUMA-7 Studienteams inklusive der Biostatistiker und Programmierer hatten demnach keinen Zugriff auf die Randomisierungs-/Entblindungscodes und die aggregierten Daten nach Behandlungsarm, was dem Vorliegen einer Firewall entspricht.</p> <p>Dies wird auch durch eine Bestätigung des Global Medical Directors und Senior Director Clinical Development, welcher für die ZUMA-7 verantwortlich ist, bestätigt (23).</p> <p>Es ist zu betonen, dass sowohl die Food and Drug Administration (FDA) als auch die zuständigen nationalen Behörden beim Prozess des Protokoll-Amendments beteiligt waren und entsprechende Bestätigungen durch die Behörden kommuniziert wurden.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Zulassungsprozess der EMA wurde zu Tag 90 eine Anfrage zu den im EPAR aufgeführten Punkten gestellt und es konnte von Gilead klargelegt werden, dass keine Analysen nach Behandlungsarmen vor der primären EFS-Analyse durchgeführt wurden und somit keine ergebnisabhängige Anpassung möglich sein konnte. Eine weiterführende Anfrage seitens EMA erfolgte daraufhin nicht und die Zulassung wurde im Oktober 2022 erteilt.</p> <p>Weiter ist anzumerken, dass sowohl seitens der FDA als auch der japanischen Zulassungsbehörde (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) keine Bedenken bezüglich der Studiendurchführung bestanden. Beide Aufsichtsbehörden führten einreichungsbasierte GCP-Inspektionen im Januar 2022 bzw. im Juli und August 2022 durch. Es wurden keine Mängel oder Bedenken zu der Studie ZUMA-7 insbesondere in Bezug auf die Studiendurchführung gemäß des Studienprotokolls und den anzuwendenden regulatorischen Auflagen sowie der Studienintegrität festgestellt (24, 25).</p> <p>Auch bei Einreichungen von Manuskripten bei renommierten Peer-Reviewed-Journals wie dem New England Journal of Medicine wurde die Integrität der RCT ZUMA-7 in keiner Weise in Frage gestellt und jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Axi-Cel gegenüber SoC basierend auf den</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkten EFS, sowie zur Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität und OS festgestellt (7, 9, 26).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die mit der Protokolländerung durchgeführten Änderungen am Studiendesign waren nicht datengetrieben. Eine hinreichende Abschirmung zwischen der Studiendurchführung und dem Studienmonitoring waren zu jedem Zeitpunkt gegeben. Das Verzerrungspotential für die Studie ZUMA-7 ist demzufolge endpunktübergreifend als niedrig einzustufen. Im Hinblick auf die Akzeptanz dieser Studie, die zum Paradigmenwechsel in der Behandlung der primär refraktären Patienten oder der Patienten mit Frührezidiv in der Zweitlinie des DLBCL führt, ist dieser Kritikpunkt vom IQWiG nicht nachvollziehbar. Insbesondere ist die Studie ZUMA-7 für die Nutzenbewertung geeignet und sollte bei der abschließenden Bewertung endpunktübergreifend uneingeschränkt berücksichtigt werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials, der fehlenden Angaben zu Folgetherapien zum 2. Datenschnitt sowie des geringen Ausmaßes des Effekts bleibt unklar, ob tatsächlich ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel im Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt. Die Ergebnisse sind ohne weitere Informationen daher in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar.“</i></p> <p>Position Gilead</p> <p>Gemäß den vorherigen Ausführungen ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotential der Studie ZUMA-7 als niedrig zu bewerten. Da der binäre Endpunkt Mortalität bei Definition ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotential hat, sieht Gilead den Kritikpunkt des IQWiG hinsichtlich der Interpretierbarkeit des OS als nicht gerechtfertigt an.</p> <p>Die Angaben zu den Folgetherapien auch für den 2. Datenschnitt wurden im Rahmen der Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Im Vergleich zu den bereits im Dossier eingereichten Folgetherapien nach dem 1. Datenschnitt gab es hier nur geringfügige Änderungen. Bezogen auf das Safety-Analysis-Set erhielten im Axi-Cel-Arm 72 (42%) Patienten eine nachfolgende Therapie und 121 (72%) Patienten im SoC-Arm (Anlage, Tabelle 5), während es zum</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu den Folgetherapien vor. Die eingesetzten Folgetherapien werden grundsätzlich als angemessen eingeschätzt.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 70 (41%), bzw. 120 (71%) Patienten waren.</p> <p>Gemäß ITT-Prinzip wurden 88 (49%) Patienten im Axi-Cel-Arm mit einer nachfolgenden Therapie behandelt, im SoC-Arm waren es 128 (72%) Patienten (Anlage, Tabelle 6). 102 (57%) der Patienten im SoC-Arm wurden mit einer nachfolgenden CAR-T-Zelltherapie behandelt, davon erhielten 79 Patienten (77%) Axi-Cel (9). Der in der Studie ZUMA-7 erreichte statistisch signifikante Unterschied in verschiedenen klinisch relevanten Endpunkten (z. B. EFS, OS, Ansprechen, PFS) zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel unterstreicht die Wirksamkeit der Therapie im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie. Zudem spricht er für die Bedeutung einer frühen Therapieentscheidung zugunsten einer CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zum bisherigen therapeutischen Standard für diese Patienten.</p> <p>Die vorliegenden Auswertungen gemäß dem ITT-Prinzip berücksichtigen nicht einen Behandlungswechsels der Patienten im SoC-Arm auf eine wirksamere CAR-T-Zelltherapie, was zu einer sehr deutlichen Unterschätzung der Wirksamkeit einer CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie im vorliegenden AWG führt.</p> <p>Aus diesem Grund wurden im Dossier präspezifizierte Sensitivitätsanalysen nach der RPSFT-Methode dargestellt. Mit dem</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ziel eine Abschätzung des Behandlungseffekts zu erreichen, wird die Beobachtungsdauer nach einer Behandlung mit Axi-Cel bei allen Patienten der Studie ZUMA-7 mitberücksichtigt, unabhängig davon, ob eine CAR-T-Zelltherapie zu Beginn der Studie oder erst nach Behandlungswechsel stattfand.</p> <p>Die RPSFT-Analyse bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu SoC und zeigt zudem einen noch deutlicheren Effekt (HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824]; p=0,0006). Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass der wahre Behandlungsunterschied von höherem Ausmaß ist und das Ergebnis der primären Analyse den Effekt unterschätzt. Den Patienten im Vergleichsarm standen neben Axi-Cel noch weitere Zelltherapien (überwiegend Axi-Cel) als Folgetherapie zur Verfügung. Ohne die Berücksichtigung des Behandlungswechsel liegt das OS in der ITT-Analyse bei 0,726 (95%-KI [0,540; 0,977]; p=0,0168) und zeigt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Axi-Cel gegenüber SoC.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der statistisch signifikante Vorteil im Endpunkt Gesamtüberleben ist durch die vorgelegten Daten der Studie ZUMA-7 eindeutig und</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vollumfänglich dargelegt. Die Ergebnisse sind interpretierbar und sollten für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
S. I.41	<p>Anmerkung IQWiG: <i>„Für den kombinierten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes fehlen relevante Daten zum 2. Datenschnitt, es bestehen unerklärte Diskrepanzen zwischen der verblindeten zentralen Beurteilung und der Beurteilung gemäß Prüferin bzw. Prüfer zum 1. Datenschnitt“</i></p> <p>Position Gilead:</p> <p>Die zentrale Beurteilung des Ansprechens und der Krankheitsprogression (EFS, PFS, ORR, CR) wurde nach der primären EFS-Analyse nicht mehr durchgeführt, da sie zum einen nicht vom Studienprotokoll vorgesehen war und zum anderen aufgrund der Entblindung der Studiendaten ein Verzerrungsrisiko aufweisen würde. Ansprechen und Krankheitsprogression wurden entsprechend der IWG Lugano Klassifizierung evaluiert (27).</p> <p>Gemäß zentraler Beurteilung hatten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts bereits 108 (60%) Patienten im Axi-Cel-Arm und 144</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität - Scheitern des kurativen Therapieansatzes</u></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes näherungsweise kann der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(80%) Patienten im SoC-Arm ein EFS-Ereignis. Gemäß Prüfarztbeurteilung waren es 103 (57%) bzw. 140 (78%) Ereignisse im ersten Datenschnitt und 109 (61%) bzw. 143 (80%) im zweiten Datenschnitt.</p> <p>Aufgrund der deutlichen, statistisch signifikanten Effekte von EFS, welche konsistent über alle Analysen sind (HR [95%-KI]; Datenschnitt 1 gemäß Zentralbeurteilung: 0,398 [0,308; 0,514]; Datenschnitt 1 gemäß Prüfarztbeurteilung: 0,404 [0,311; 0,525]; Datenschnitt 2 gemäß Prüfarztbeurteilung: 0,422 [0,327; 0,545]), ist davon auszugehen, dass sich durch die Art der Beurteilung keine Änderung der Aussagekraft des Endpunktes ergibt.</p> <p>Tabelle 1 zeigt zudem für den 1. Datenschnitt, zu dem beide Beurteilungen stattfanden, die hohe Konkordanz beider Ergebnisse. Damit zeigt sich auch, dass beide Analysen größtenteils übereinstimmen und von keiner wesentlichen Verzerrung auszugehen ist. Aufgrund des aggressiven Krankheitsbilds war die Prüfarztbeurteilung ausschlaggebend für die weitere Behandlung des individuellen Patienten, das Warten auf eine zentrale Beurteilung wäre aus klinischer Sicht nicht vertretbar gewesen.</p>	<p>Für die Bewertung ist potenziell der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant.</p> <p>In der Studie ZUMA-7 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod jeglicher Ursache - Krankheitsprogression - Stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung - Beginn einer neuen Lymphomtherapie <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung nur für den 1. Datenschnitt vor. Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt werden für den 1. und 2. Datenschnitt vorgelegt. Mit den Daten, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, wird klargestellt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse</p>

Tabelle 1: Konkordanz zwischen Prüfarztbeurteilung und zentraler Beurteilung beim EFS in der RCT (ZUMA-7)

	Axi-Cel (N=180)	SoC (N=179)	Gesamt (N=359)
Übereinstimmung bei EFS, n (%)	175 (97)	175 (98)	350 (97)
Ereignis, anhand zentraler Beurteilung und Prüfarztbeurteilung, n (%)	103 (57)	140 (78)	243 (68)
Zensierung, anhand zentraler Beurteilung und Prüfarztbeurteilung, n (%)	72 (40)	35 (20)	107 (30)
Abweichungen beim EFS, n (%)	5 (3)	4 (2)	9 (3)
Ereignis anhand zentraler Beurteilung und Zensierung anhand Prüfarztbeurteilung, n (%)	5 (3)	4 (2)	9 (3)
Zensierung anhand zentraler Beurteilung und Ereignis anhand Prüfarztbeurteilung, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab.

Für den Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ ging aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, ob dieser per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Gründen für die Ereignisse im Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ im Vergleichsarm gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vor. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde gemäß pharmazeutischem Unternehmer anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie aus jeglichem Grund nur der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis für den Endpunkt EFS gewertet. Der pharmazeutische Unternehmer definiert das EFS im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse als Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt.

Für die Bewertung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes werden die Auswertungen zum EFS gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt am 18.03.2021), die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung des Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis (Datenschnitt am 18.03.2021) sowie die Sensitivitätsanalysen des IQWiG zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit der Endpunkt EFS das Scheiterns des kurativen Therapieansatzes abbilden kann, ist die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts EFS mit Unsicherheiten versehen. Vom IQWiG wurde angeführt, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die im

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Kappa-Wert der Übereinstimmung [95%-KI]</td> <td style="width: 15%; text-align: center; padding: 5px;">0,94 [0,89;0,99]</td> <td style="width: 15%; text-align: center; padding: 5px;">0,93 [0,87;1,00]</td> <td style="width: 15%; text-align: center; padding: 5px;">0,94 [0,90;0,98]</td> <td style="width: 30%;"></td> </tr> </table>					Kappa-Wert der Übereinstimmung [95%-KI]	0,94 [0,89;0,99]	0,93 [0,87;1,00]	0,94 [0,90;0,98]	
Kappa-Wert der Übereinstimmung [95%-KI]	0,94 [0,89;0,99]	0,93 [0,87;1,00]	0,94 [0,90;0,98]						
<p style="font-size: small; margin: 0;">Datenschnitt = 18. März 2021 Das Ansprechen basierte auf der Lugano Klassifikation (27).</p>									
<p>Zur Übersicht findet sich ferner eine Gegenüberstellung aller Endpunkte nach Verfügbarkeit beider Datenschnitte im Anhang Tabelle 4.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Bewertung anhand Prüfarztbeurteilung führt nach den oben ausgeführten Punkten nicht zu einer Verzerrung des primären Endpunktes EFS, welche die Aussage zum Zusatznutzen von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie beeinflussen würde. Insbesondere, da für alle Analysen zum EFS das 95%-KI des HR deutlich unterhalb von 0,75 liegt, kann basierend auf dem EFS ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden.</p> <p>Vergleichsarm nach der Induktionstherapie eine CR oder PR erreicht hatten, unklar sei, warum sie im Anschluss keine Stammzelltransplantation erhielten. Insbesondere verblieben für das Ereignis „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Die Vertreter der klinischen Fachgesellschaften führten im Stellungnahmeverfahren dazu aus, dass bei der Entscheidung, ob nach Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation erfolgen kann, nicht nur das Erreichen von CR oder PR sondern auch der Allgemeinzustand der meist älteren und durch die toxischen Induktionstherapien sehr belasteten Patientinnen und Patienten sowie andere Laborparameter (LDH) und klinische Symptome, die nach Bildgebung auftreten können, herangezogen werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der im Vergleichsarm keine SZT bekommen hat, entspricht dem vorheriger Studien im Anwendungsgebiet (z.B. TRANSFORM Studie).</p> <p>Zur endgültigen Klärung der Frage, warum im Vergleichsarm Patientinnen und Patienten mit CR oder PR nach Induktionstherapie keine SZT erhielten, wäre eine detailliertere Auflistung der Gründe für das Scheitern dieses kurativen Ansatzes wünschenswert gewesen. Zudem ist zur umfassenderen Abbildung des Scheiterns des kurativen Ansatzes notwendig, auch das Nichterreichen eines CR</p>									

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis zu erfassen. Diese Angaben liegen nicht vor.</p> <p>Insgesamt werden somit die Ergebnisse zum EFS trotz bestehender Unsicherheiten auch vor dem Hintergrund großer Effekte in fast allen vorliegenden Analysen als hinreichend aussagekräftig beurteilt, um eine Bewertung hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vorzunehmen. In diesem Fall wird zudem das Ergebnis zum Gesamtüberleben in die weitergehende Beurteilung mit einbezogen, das einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel aufzeigt. In Anbetracht der Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen wird insgesamt ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p>
S. I.40, I.42	<p>Anmerkung IQWiG: <i>„Für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie als Komponente des kombinierten Endpunkts EFS bleibt unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie als Komponente des kombinierten Endpunkts EFS beinhaltet sowohl Ereignisse, die das Scheitern des kurativen Ansatzes abbilden (z. B. fehlendes Ansprechen auf die</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität - Scheitern des kurativen Therapieansatzes</u></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Induktionstherapie zu Tag 50 im Vergleichsarm), als auch solche, die dies potenziell nicht tun, z. B. bei Beginn einer neuen Lymphomtherapie trotz Ansprechens (CR oder PR) auf die Induktionstherapie an Tag 50. Es ist unklar, wie viele solcher Ereignisse in den Endpunkt EFS eingehen, da die Gründe für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie in den Unterlagen des pU fehlen. Es ist daher nicht ersichtlich, ob der Start einer neuen Lymphomtherapie tatsächlich regelhaft das Scheitern des kurativen Ansatzes darstellt oder ob für diese Ereignisse potenziell andere Gründe vorlagen. So geht aus den Studienunterlagen hervor, dass 10 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine Krankheitsbeurteilung nach Baseline erhielten und trotzdem eine neue Lymphomtherapie begonnen haben. Es ist wahrscheinlich, dass bei diesen Patientinnen und Patienten noch gar keine Induktionstherapie begonnen wurde (vergleiche auch Tabelle 10).“</i></p> <p><i>„Um das Scheitern des kurativen Ansatzes umfassend abzubilden, ist es außerdem notwendig, das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis abzubilden. Das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie wird im Endpunkt EFS der Studie ZUMA-7 jedoch nicht erfasst. Angaben zu den Ansprechraten der Patientinnen und Patienten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten legt der pU nicht vor, weshalb Sensitivitätsanalysen, wie in der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel beschrieben (A23-48 [16]), nicht</i></p>	<p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes näherungsweise kann der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Für die Bewertung ist potenziell der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant.</p> <p>In der Studie ZUMA-7 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod jeglicher Ursache - Krankheitsprogression - Stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung - Beginn einer neuen Lymphomtherapie <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung nur für</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>durchgeführt werden können. Da die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Nutzenbewertung geeignet sind, bleibt dies in der vorliegenden Datensituation ohne Konsequenz für die Bewertung.“</i></p> <p>Position Gilead</p> <p>Ein alleiniger Krankheitsprogress als Ereignis deckt das Scheitern des kurativen Ansatzes nicht hinreichend ab. Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie ohne gemessenen Progress ist ebenfalls als Scheitern der zweiten Therapielinie anzusehen. Als Grund hierfür ist die mehrstufige SoC-Therapie für r/r DLBCL in der Zweitlinie zu nennen. Demnach muss zunächst ein Ansprechen (komplettes Ansprechen [CR] oder partielles Ansprechen [PR]) auf die Salvage-Chemotherapie gemessen werden, bis die endgültige (potentiell kurative) Therapie mit HDCT und ASCT durchgeführt werden kann. Die Therapie mit HDCT und ASCT wird nicht fortgesetzt, wenn Patienten nicht hinreichend davon profitieren (2, 3). Dies betrifft Patienten ohne Ansprechen oder Patienten, die als bestes Ansprechen einen stabilen Krankheitszustand (SD) erreichen. Stattdessen wird diesen Patienten ein Wechsel auf eine alternative, neue Lymphomtherapie empfohlen.</p> <p>Wie bereits angemerkt, war aufgrund des aggressiven Krankheitsbilds die Prüfarztbeurteilung ausschlaggebend für die</p>	<p>den 1. Datenschnitt vor. Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt werden für den 1. und 2. Datenschnitt vorgelegt. Mit den Daten, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, wird klargestellt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab.</p> <p>Für den Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ ging aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, ob dieser per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Gründen für die Ereignisse im Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ im Vergleichsarm gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vor. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde gemäß pharmazeutischem Unternehmer anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie aus jeglichem Grund nur der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis für den</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weitere Behandlung des individuellen Patienten. In der Regel werden die Prüfarztbeurteilungen und das weitere Vorgehen im Tumorboard der entsprechenden Klinik diskutiert und abgestimmt. Das Warten auf eine zentrale Beurteilung wäre aus klinischer Sicht nicht vertretbar gewesen.</p> <p>Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund mangelhaften Ansprechens, ob mit oder ohne Progress, bedeutet das Scheitern der aktuellen Behandlung und des kurativen Ansatzes: Die Patienten würden aufgrund ihrer nicht chemosensitiven Krankheit nicht von einer HDCT und ASCT profitieren.</p> <p>Im Studienbericht der RCT ZUMA-7 (siehe CSR Tabelle 14.2.2.1.1 (28)) ist dargestellt, dass 33 (18%) der Patienten im SoC-Arm und nur 5 (3%) der Patienten im Axi-Cel-Arm einen stabilen Krankheitszustand nach zentraler Beurteilung als bestes Ansprechen hatten.</p> <p>Nach zentraler Beurteilung hatten 63 der Patienten des SoC-Arms als EFS-Ereignis einen Beginn einer neuen Lymphomtherapie (siehe CSR Tabelle 14.2.1.1.1 (28)). Es wurde bei 41 Patienten anschließend ein Progress nach der ersten Folgetherapie festgestellt, sie benötigten eine weitere Therapielinie oder starben krankheitsbedingt nach der ersten nachfolgenden Therapie. Ein solches Scheitern auf die Drittlinientherapie spiegelt also auch ein Scheitern der zweiten Therapielinie und damit auch ein Scheitern</p>	<p>Endpunkt EFS gewertet. Der pharmazeutische Unternehmer definiert das EFS im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse als Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt.</p> <p>Für die Bewertung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes werden die Auswertungen zum EFS gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt am 18.03.2021), die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung des Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis (Datenschnitt am 18.03.2021) sowie die Sensitivitätsanalysen des IQWiG zugrunde gelegt.</p> <p>Hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit der Endpunkt EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann, ist die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts EFS mit Unsicherheiten versehen. Vom IQWiG wurde angeführt, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm nach der Induktionstherapie eine CR oder PR erreicht hatten, unklar sei, warum sie im Anschluss keine Stammzelltransplantation erhielten. Insbesondere verblieben für das Ereignis „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Die</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des kurativen Ansatzes wider. Bei etwa der Hälfte (21 Patienten) wurde ein stabiler Krankheitszustand und kein Krankheitsprogress festgestellt.</p> <p>Gemäß CSR (1. Datenschnitt) hatten 12 Studienteilnehmer eine Folgetherapie ohne eine Krankheitsbeurteilung (zwei davon im Axi-Cel-Arm und zehn davon im SoC-Arm). Entsprechend dem SAP wurden diese 12 Patienten als ein EFS-Ereignis zum Zeitpunkt der Randomisierung betrachtet.</p> <p>Sechs dieser Patienten erhielten trotz entsprechender Randomisierung keine SoC-Therapie, da sie sich entweder persönlich dagegen entschieden (5 Patienten) oder eine negative Krankheitsbiopsie aufwiesen (1 Patient). Drei dieser Patienten erhielten eine alternative Behandlung zur initialen Salvage-Chemotherapie aufgrund von akuter Nierenschädigung, Gemcitabin induzierter Hämolyse oder aufgrund von Nierenfunktionsbeeinträchtigung (jeweils 1 Patient). Bei einem Patient im SoC-Arm wurde ein Krankheitsprogress zu Tag 150 nach Prüfarztbeurteilung festgestellt und darauf basierend eine neue Lymphomtherapie initiiert. Dagegen wurde dieses Ansprechen aufgrund Fluordesoxyglucose-avidier Krankheit zu Baseline als nicht evaluierbar nach zentraler Beurteilung gesetzt. Von den beiden Patienten im Axi-Cel-Arm mit folgender Anti-Lymphomtherapie ohne Krankheitsbeurteilung wurde ein Patient aufgrund eines</p>	<p>Vertreter der klinischen Fachgesellschaften führten im Stellungnahmeverfahren dazu aus, dass bei der Entscheidung, ob nach Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation erfolgen kann, nicht nur das Erreichen von CR oder PR sondern auch der Allgemeinzustand der meist älteren und durch die toxischen Induktionstherapien sehr belasteten Patientinnen und Patienten sowie andere Laborparameter (LDH) und klinische Symptome, die nach Bildgebung auftreten können, herangezogen werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der im Vergleichsarm keine SZT bekommen hat, entspricht dem vorheriger Studien im Anwendungsgebiet (z.B. TRANSFORM Studie).</p> <p>Zur endgültigen Klärung der Frage, warum im Vergleichsarm Patientinnen und Patienten mit CR oder PR nach Induktionstherapie keine SZT erhielten, wäre eine detailliertere Auflistung der Gründe für das Scheitern dieses kurativen Ansatzes wünschenswert gewesen. Zudem ist zur umfassenderen Abbildung des Scheiterns des kurativen Ansatzes notwendig, auch das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis zu erfassen. Diese Angaben liegen nicht vor.</p> <p>Insgesamt werden somit die Ergebnisse zum EFS trotz bestehender Unsicherheiten auch vor dem Hintergrund großer Effekte in fast allen vorliegenden Analysen als hinreichend aussagekräftig beurteilt, um eine Bewertung hinsichtlich des Scheiterns des kurativen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kardialen Lymphoms als nicht geeignet befunden und ein Patient erhielt kein Axi-Cel aufgrund einer Grad 2 erhöhten Alanin-Aminotransferase (siehe Anlage Listing 16.2.1.1 / 16.2.1.2).</p> <p>In der Studie ZUMA-7 wurde das Nichterreichen eines CR oder PR zu Tag 150 als Ereignis für den Endpunkt EFS gewertet. Dieses Ereignis trat bei zwei Patienten im Axi-Cel-Arm und keinem Patienten im SoC-Arm auf (siehe CSR Tabelle 14.2.1.1.2. (28)). Im derzeit noch laufenden Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) wurde für den Endpunkts EFS das Nichterreichen eines CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung als qualifizierenden Ereignisses vorgelegt und der Endpunkt EFS näherungsweise zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vom IQWiG in der Nutzenbewertung herangezogen (29). Anhand der Raten des Besten Ansprechens zu Tag 50 in <i>Tabelle 2</i> sieht man, dass bereits zum frühesten geplanten Messzeitpunkt nach Studienbeginn im Axi-Cel-Arm ein Großteil aller Patienten im FAS (d. h. im ITT-Analysis Set) ein CR (48%) oder PR (31%), insgesamt 79%, erreichten. Nur 7% der Patienten im Axi-Cel-Arm befanden sich zu diesem Zeitpunkt im stabilen Erkrankungszustand. Dagegen erreichten im SoC-Arm nur 24% ein CR und 25% ein PR, insgesamt 49%, und 15% der Patienten befanden sich zu dem Zeitpunkt im stabilen Erkrankungszustand.</p>	<p>Therapieansatzes vorzunehmen. In diesem Fall wird zudem das Ergebnis zum Gesamtüberleben in die weitergehende Beurteilung mit einbezogen, das einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel aufzeigt. In Anbetracht der Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen wird insgesamt ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Tabelle 2: Zusammenfassung des besten Ansprechens zu Tag 50 nach zentraler Beurteilung in der RCT (ZUMA-7)</p> <table border="1" data-bbox="291 624 1171 1118"> <thead> <tr> <th></th> <th>Axi-Cel (N=180)</th> <th>SoC (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR, n (%)</td> <td>87 (48)</td> <td>43 (24)</td> </tr> <tr> <td>PR, n (%)</td> <td>55 (31)</td> <td>44 (25)</td> </tr> <tr> <td>SD, n (%)</td> <td>13 (7)</td> <td>26 (15)</td> </tr> <tr> <td>PD, n (%)</td> <td>17 (9)</td> <td>29 (16)</td> </tr> <tr> <td>Nicht evaluierbar, n (%)</td> <td>0</td> <td>1 (1)</td> </tr> <tr> <td>Nicht definiert/ keine Krankheit, n (%)</td> <td>0</td> <td>4 (2)</td> </tr> <tr> <td>Nicht evaluiert, n (%)</td> <td>8 (4)</td> <td>32 (18)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Datenschnitt = 18. März 2021</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); PD: Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease).</p> <p>Ansprechen zu Tag 50 war definiert als das gemessene beste Ansprechen zu Tag 50 für Patienten, die eine Krankheitsbeurteilung zur Tag 50 Visite (nach zentraler Beurteilung) hatten oder für Patienten, die zwischen Tag 43 und 71 (seit Randomisierung), aber nicht zu Tag 50 eine Krankheitsbeurteilung hatten, das dort gemessene beste Ansprechen. Das Ansprechen basierte auf der Lugano Klassifikation (27).</p>		Axi-Cel (N=180)	SoC (N=179)	CR, n (%)	87 (48)	43 (24)	PR, n (%)	55 (31)	44 (25)	SD, n (%)	13 (7)	26 (15)	PD, n (%)	17 (9)	29 (16)	Nicht evaluierbar, n (%)	0	1 (1)	Nicht definiert/ keine Krankheit, n (%)	0	4 (2)	Nicht evaluiert, n (%)	8 (4)	32 (18)	
	Axi-Cel (N=180)	SoC (N=179)																								
CR, n (%)	87 (48)	43 (24)																								
PR, n (%)	55 (31)	44 (25)																								
SD, n (%)	13 (7)	26 (15)																								
PD, n (%)	17 (9)	29 (16)																								
Nicht evaluierbar, n (%)	0	1 (1)																								
Nicht definiert/ keine Krankheit, n (%)	0	4 (2)																								
Nicht evaluiert, n (%)	8 (4)	32 (18)																								

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Raten zeigen, dass der Endpunkt EFS und damit das Scheitern des kurativen Ansatzes in der RCT ZUMA-7 nur zu kleinen Teilen von dem Ereignis „Fehlen eines objektiven Ansprechens“ (CR oder PR) abhängt. Aufgrund der niedrigen Raten der SD zu Tag 50 ist davon auszugehen, dass eine Ergänzung des EFS-Ereignisses „SD als bestes Ansprechen zu Tag 50“ zu keiner qualitativen Änderung des Ergebnisses zu EFS geführt hätte. Insbesondere da die Raten des SD im SoC-Arm verglichen mit dem Axi-Cel-Arm mehr als doppelt so hoch sind, wäre in einer solchen Operationalisierung nur ein noch deutlicherer Effekt zugunsten von Axi-Cel zu erwarten.</p> <p>Dagegen kann durch die Beurteilung des (Nicht-)Erreichens eines PR oder CR zu Tag 150, so wie das EFS in der Studie ZUMA-7 operationalisiert war, im Vergleich zu einer früheren Bewertung als EFS-Ereignis (wie beispielsweise bereits zu Tag 50) eine längere Beobachtungszeit des EFS gewährleistet werden, welche im Median 42,6 bzw. 42,0 Monate beträgt (siehe Anhang Tabelle 7). Zudem fließen die zwischen Tag 50 und Tag 150 auftretenden und für das Scheitern des kurativen Ansatzes wichtigen Ereignisse wie Beginn einer Folgetherapie oder Tod in den Endpunkt EFS auch für die Patienten mit ein, für die zu der Krankheitsbeurteilung an Tag 50 noch kein objektives Ansprechen (sondern ein SD als bestes Ansprechen) beobachtet wurde.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist demnach anzunehmen, dass die hier dargestellte prädefinierte primäre Analyse des EFS, welche das Nichtansprechen zu Tag 150 als Ereignis berücksichtigt, den Endpunkt „Scheitern des kurativen Ansatzes“ adäquat abbildet und verglichen mit einer alternativen Operationalisierung unter Hinzunahme weiterer Ereignisse zu früheren Erhebungszeitpunkten zu keiner Verzerrung zugunsten von Axi-Cel führt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der prädefinierte Endpunkt EFS soll als „Scheitern des kurativen Ansatzes“ interpretiert werden und sollte demnach zur Bewertung des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der zVT berücksichtigt werden.</p>	
S. I.25	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„In der Studie ZUMA-7 war hingegen ausschließlich der Einsatz von Kortikosteroiden als Brückentherapie erlaubt, die bei 36% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eingesetzt wurde. Die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in der Studie ZUMA-7 ist nicht sachgerecht und bildet den Versorgungskontext nur unzureichend ab. Dies stellt somit eine relevante Limitation der Studie ZUMA-7 dar.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Durchführung der Studie ZUMA-7</u></p> <p>[...]</p> <p>Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 nur die Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel Infusion erlaubt. Dieses Vorgehen in der Studie ZUMA-7 wird für die Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position Gilead:</p> <p>Der Einsatz einer Chemotherapie als Brückentherapie könnte als Beginn einer Zweitlinientherapie ausgelegt werden und könnte vor der Behandlung mit Axi-Cel die zusätzliche Variable des Ansprechens der Patienten auf die Brückentherapie einführen. Die Studie ZUMA-7 sollte jedoch den direkten Vergleich von Axi-Cel gegen eine Salvage-Chemotherapie mit anschließender ASCT abbilden. Die Einführung einer Rituximab-basierten Chemotherapie vor der Behandlung mit Axi-Cel hätte die Fragestellung des geplanten ZUMA-7-Designs beeinflusst.</p> <p>Die Baseline-Charakteristika der in der Studie ZUMA-7 eingeschlossenen Patienten belegen, dass diese eine aggressive Erkrankung hatte: 74% der Patienten hatten eine primär refraktäre Erkrankung, 45% einen hohen altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (sAAIPI), 54% eine erhöhte Laktat-Dehydrogenase und 79% eine Erkrankung im Stadium III-IV. Diese Patienten haben eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen Progress und demzufolge einen hohen therapeutischen Bedarf.</p> <p>Es gibt keine Daten aus der ZUMA-7-Studie, die darauf hindeuten, dass bei den eingeschlossenen Patienten bis zur Herstellung von Axi-Cel ein rasches Fortschreiten der Erkrankung wahrscheinlich oder unwahrscheinlich ist. Mit Ausnahme des Ausschlusses von</p>	<p>akzeptabel erachtet. Die Kliniker haben in ihren Stellungnahmen erläutert, dass die Beantwortung der Frage der Brückentherapie derzeit im Fluss sei. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht auf Evidenz und bezieht sich ausschließlich auf die Drittlinientherapie. Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Daher könne der Verzicht auf eine platinbasierte Chemoimmuntherapie als Brückentherapie nicht als Abweichung vom Versorgungsstandard aufgefasst werden. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die aufgrund von Auswirkungen der Tumormasse eine dringende Therapie benötigen würden, gab es auch keine Zulassungskriterien, die eine Erwartung begründen würden, dass ein Patient nicht schnell fortschreiten würde.</p> <p>Kortikosteroide werden aufgrund ihrer lymphozytolytischen Wirkung routinemäßig in der Therapie bei Lymphomen eingesetzt, sowohl als Monotherapie, um ein vorübergehenden Krankheitsansprechens zu bewirken, als auch als Bestandteil der meisten Behandlungsschemata (McKay 2003, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13383/). Daher war ihre Verwendung als Brückentherapie in der Studie ZUMA-7 für die Patienten im Axi-Cel-Arm für eine vorübergehende Krankheitskontrolle bis zur Infusion von Axi-Cel vorgesehen. Die Brückentherapie beschränkte sich auf Kortikosteroide, da eine Brückentherapie mit einer Chemotherapie, die zu einer Ansprechraten von 40-50% führen kann, die Studienergebnisse beeinträchtigen könnte (5, 10, 19). Angesicht der medianen Zeit von 17 Tagen zwischen Leukapherese und Lieferung von Axi-Cel im Behandlungszentrum innerhalb der ZUMA-1 (30) und Real-World-Evidenz, wurde angenommen, dass die Patienten durch die Gabe einer alleinigen Kortikosteroid-Therapie nicht einem erhöhten Risiko hinsichtlich der Krankheitskontrolle ausgesetzt wurden. In der ZUMA-7 betrug die mediane Zeit von der Leukapherese bis zu Lieferung an das Studienzentrums 18 Tage und die mediane Zeit von</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Randomisierung bis zur Infusion 28 Tage (27; 34) (7). Von den 180 Patienten, die in den Axi-Cel-Arm randomisiert wurden, durchliefen 178 (99%) eine Leukapherese und 170 (94%) erhielten eine Axi-Cel Infusion, was darauf hinweist, dass durch die Kortikosteroid-Therapie eine effektive Krankheitskontrolle möglich war. Von den zehn randomisierten Patienten, die keine Axi-Cel-Infusion erhielten, erhielten fünf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden. Zwei dieser Patienten hatten eine Krankheitsprogression oder ein unerwünschtes Ereignis, das auf eine Progression hinweist und ein Patient hatte eine Dünndarmperforation, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Brückentherapie in Zusammenhang stand.</p> <p>In den Studien BELINDA (31) und TRANSFORM (32) erhielten 83% bzw. 63% der Patienten im Tisagenlecleucel (Tisa-Cel)- und Liso-Cel-Arm eine Chemotherapie als Brückentherapie. Obwohl in diesen Studien eine Chemotherapie als Brückentherapie erlaubt war, waren die Baseline-Charakteristika der Patienten im Allgemeinen mit denen der Studie ZUMA-7 vergleichbar. Es ist zu beachten, dass die Herstellungszeit für das CAR-T-Zell-Produkt bei Tisa-Cel und Liso-Cel länger ist, so dass für die Probanden in der Zeit nach der Randomisierung bis zur Infusion des Produkts ein größerer Bedarf an Krankheitskontrolle besteht. Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Freigabe des Axi-Cel-Produkts aus der Produktionsstätte in der Studie ZUMA-7 betrug 12 Tage für</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nordamerika und 19 Tage für die übrigen Länder der Welt (CSR, Tabelle 14.3.3.4.2 (28)). In der BELINDA-Studie betrug die mediane Zeit vom Eingang der Leukapherese in der Produktionsstätte bis zum Versand von Tisa-Cel 23,5 Tage in den USA und 28 Tage in den übrigen Ländern (31). In der TRANSCEND-Studie betrug die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit von Liso-Cel für den Versand an das Studienzentrum 24 Tage (nur US-Standorte wurden einbezogen) (33). In der TRANSFORM betrug die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit 24 Tage und die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Liso-Cel 36 Tage (32).</p> <p>Der Nutzen einer Brückentherapie wird zudem von den Experten unterschiedlich bewertet. So äußert sich Prof. Dr. Dreger im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Liso-Cel folgendermaßen: <i>„Im IQWiG-Gutachten werden aus dem Bridging oder dem nicht Vorhandensein des Bridgings in der ZUMA-7-Studie negative Schlussfolgerungen gezogen. Dazu muss man sagen: Letztlich wird in dieser Studie eine Therapiestrategie mit einer anderen Therapiestrategie verglichen. Die eine enthält kein Bridging, was eigentlich die Nagelprobe für die CAR-T-Zelltherapie etwas härter macht, als hätte man es dabei. Im Auto-Arm ist Bridging dabei. Dann wird argumentiert, das Bridging sei leitliniengerecht eine Soll-Empfehlung. Das ist wohl wahr, aber die beruht nur auf</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Expertenmeinung, nicht auf Evidenz. Zum Nutzen eines Bridgings gibt es keine belastbare Evidenz.</i></p> <p><i>Die ZUMA-7-Studie im Vergleich zur BELINDA-Studie – das ist die von Novartis, die negativ ausfiel und in der extensives Bridging mehr oder weniger nahegelegt wurde – zeigt, dass es so, wie es in der BELINDA-Studie gemacht wurde, nicht funktioniert. Die Patienten, die in der TRANSFORM-Studie kein Bridging bekommen haben, sind nicht schlechter gelaufen als die, die ein Bridging bekommen haben (34).“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einschränkung der Brückentherapie führt in der Studie ZUMA-7 zu keiner Verzerrung zugunsten von Axi-Cel, da hiermit sichergestellt werden kann, dass ein mögliches Ansprechen (nach Infusion) auf Axi-Cel und nicht auf eine eventuell vorgelagerte Chemotherapie zurückzuführen ist.</p>	
S. I.44f	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Der pU verwendet für die Auswertung der Endpunkte zu UEs das Safety-Analysis-Set (Axicabtagen-Ciloleucel: n=170, Induktion + HDCT + autologe SZT: n=168). Dieses berücksichtigt im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Außerdem gehen UEs</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten (und laut Studienprotokoll auch erhoben wurden) nicht in die Auswertung ein. Im Vergleichsarm werden hingegen alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben.</i></p> <p><i>Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung sind Auswertungen notwendig, in der die gesamte Therapiesequenz der Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird.“</i></p> <p><i>„Der pU legt für UEs, SUEs und schwere UEs Auswertungen unter Verwendung des relativen Risikos vor. Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer für die UEs fehlen jedoch (siehe Tabelle 11), wodurch unklar bleibt, ob das relative Risiko als Effektmaß geeignet ist. Da die UEs von der Randomisierung bis Studientag 150 oder bis Beginn einer neuen Lymphomtherapie erhoben wurden und da viele Patientinnen und Patienten insbesondere im Vergleichsarm früh im Studienverlauf eine neue Lymphomtherapie erhielten, ist von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm als im Vergleichsarm auszugehen. In diesem Fall sind Auswertungen unter Verwendung</i></p>	<p>In der Studie ZUMA-7 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zum Studientag 150 oder bis zum Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst.</p> <p>Bei der vorgelegten Auswertungspopulation handelt es sich um das Safety-Analysis-Set, welches im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Hierbei gehen UE dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten, nicht in die Auswertung ein. Im Gegensatz dazu, werden im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben.</p> <p>Dies ist problematisch, da für die Nutzenbewertung Auswertungen notwendig sind, in der UE die während der vorbereitenden Prozesse und Wartezeit bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel berücksichtigt werden. Es handelt sich somit um eine unvollständige Analysepopulation.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>von Ereigniszeitanalysen notwendig, die der pU jedoch nicht vorlegt“</i></p> <p>Position Gilead:</p> <p>Das Safety-Analysis-Set (N=170 im Axi-Cel-Arm und N=168 im SoC-Arm) war präspezifiziert als Analyseset für die Verträglichkeit in der Studie ZUMA-7. Die Anzahl an Patienten im FAS (d. h. dem ITT-Analysis-Set, N=180 im Axi-Cel-Arm und N=179 im SoC-Arm), welche zwar in die Studie ZUMA-7 eingeschlossen, aber nicht behandelt wurden, war zwischen den Behandlungsarmen gut ausbalanciert, weswegen von keiner Verzerrung aufgrund der reduzierten Patientenmenge beim Vergleich der Verträglichkeit auszugehen ist.</p> <p>Im Axi-Cel-Arm hatten zwei Patienten nach Randomisierung keine Leukapherese und acht Patienten erhielten nach Leukapherese keine Infusion. Von diesen acht Patienten hatten sieben ein unerwünschtes Ereignis von Grad ≥ 3 und sechs ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (siehe Anlagen T_14_3_1_1_97_aesum_leuk_notr). Zwei Patienten erhielten aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine Lymphodepletion und weitere zwei Patienten erhielten nach Lymphodepletion aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine Infusion. Im SoC-</p>	Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arm erhielten nach Randomisierung 11 Patienten keine Dosis der Salvage-Chemotherapie, acht davon auf Wunsch des Patienten (siehe CSR Figure 3 (28)).</p> <p>Das Safety-Analysis-Set stellt die bessere Datengrundlage für die Analyse der unerwünschten Ereignisse dar: Gemäß Studienprotokoll wurden im FAS unerwünschte Ereignisse für Patienten ohne Behandlung nur bis 30 Tage nach der letzten im SAP präspezifizierten Studienprozesse (z. B. Randomisierung) erhoben (22), während die Beobachtungsdauern im prädefinierten Safety-Analysis-Set deutlich länger waren: Die mediane Beobachtungsdauer im Safety-Analyse-Set betrug im Axi-Cel-Arm 40,6 Monate und im SoC-Arm 22,4 Monate.</p> <p>Aufgrund der substantiell kürzeren Beobachtungsdauer im SoC-Arm können weniger unerwünschte Ereignisse in diesem Arm erfasst werden, wodurch eine potentielle Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel zu erwarten ist. Zudem wurden mehr als doppelt so viele Patienten in dem Axi-Cel-Arm (n=78) versus SOC-Arm (n=34) nach dem Cut-Off Datum für die primäre EFS-Analyse nachbeobachtet. Daher ist eine Vergleichbarkeit der Inzidenzen der unerwünschten Ereignisse nur eingeschränkt möglich.</p> <p>Durch die einmalige Infusion von Axi-Cel im Vergleich zur deutliche längeren und sich über mehrere Zyklen erstreckenden Medikation im SoC Arm ist eine Ereigniszeitanalyse ebenfalls potentiell verzerrt.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Somit wurde der konservative Ansatz der binären Effektschätzer gewählt, wie er im Nutzendossier bereits dargestellt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in der Nutzenbewertung dargelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen anhand des Safety-Analysis-Sets sind geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu bestimmen. Aufgrund der Vorteile sowie der Nachteile in der Kategorie Verträglichkeit, die in der Studie ZUMA-7 bei den unerwünschten Ereignissen beobachtet wurden, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Verträglichkeit.</p>	
	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht mit Induktionstherapie, HDCT und SZT somit aus mehreren Komponenten. Für das im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 eingesetzte Regime liegt ein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Induktionstherapie vor (R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP anstelle von MINE), nicht aber für die HDCT und die SZT.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 wurde R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP mit anschließender HDCT und SZT eingesetzt. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt, wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Insgesamt wird die zweckmäßige Vergleichstherapie, die mit Änderungen für den</p>

<p>Position Gilead:</p> <p>Wie auch der G-BA in seiner Stellungnahme zum Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz (ALBVVG) anmerkt, bestehen bei der Behandlung des DLBCL Diskrepanzen zwischen in den Leitlinien empfohlenen und entsprechend in der Versorgung eingesetzten Therapie sowie zugelassenen Therapieoptionen. <i>„Als Induktionstherapie wird standardmäßig ausschließlich eine platinhaltige Chemotherapiekombination angewendet. Kein Platinpräparat ist jedoch für die Indikation des DLBCLs zugelassen, trotz des Status eines „Goldstandards“ in diesem Anwendungsgebiet. Nicht-platinhaltige Kombinationsschemata werden in Deutschland maximal in Einzelfällen angewendet und finden sich regelhaft in keiner Therapieempfehlung wieder.“</i> Der G-BA führt weiter aus: <i>„Arzneimittel im Off-Label-Use kommen sowohl standardmäßig in der klinischen Praxis aber auch als Therapieoption in durch die Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen genehmigten klinischen Untersuchungen zum Einsatz (35).“</i></p> <p>Diese Ansicht wird auch von den Experten in der mündlichen Anhörung zu dem Wirkstoff Loncastuximab tesirin in dem Anwendungsgebiet der Drittlinientherapie des DLBCL bestätigt (36). In der mündlichen Anhörung zu Liso-Cel äußert Prof Dr. Dreger: <i>„Der [Standard] wiederum ist das, was in der Studie verwendet wurde, nämlich platinhaltige Chemoimmuntherapie in diesen verschiedenen Spielformen, die da verwendet wurden. Das ist das, was seit den Neunzigerjahren, spätestens seit der PARMA-Studie eingeführt ist, dann später durch Rituximab ergänzt wurde, als das verfügbar wurde und sich als nützlich erwiesen hatte. Das ist das, was wir verwenden und was auch in den anderen Studien zur autologen Stammzelltransplantation immer der Standard war (34).“</i></p>	<p>vorliegenden Beschluss bestimmt worden ist, als umgesetzt bewertet.</p>
--	--

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus steht mit Liso-Cel eine weitere sowohl in den Leitlinien empfohlene als auch im relevanten AWG zugelassene Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gilead sieht die in den aktuellen Leitlinien empfohlenen und im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 korrekt verabreichten Therapieoptionen als relevante zVT-Optionen. Die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 können demzufolge vollumfänglich zur Ableitung eines Zusatznutzen verwendet werden.</p>	
	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.</i></p> <p><i>Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. eine Hochdosistherapie infrage kommt</i> <i>2. eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt“</i> <p>Position Gilead:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...] Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL und HGBl, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie Gilead im Dossier darlegt, entspricht die Unterteilung der Population hinsichtlich der Eignung für eine HDT nicht mehr dem aktuellen wissenschaftlichen Standard. Mit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien, erst im Rahmen der Drittlinientherapie und nun auch für Patienten mit einem frühen Rezidiv in der Zweitlinientherapie, und dem damit einhergehenden Paradigmenwechsel in den Therapieempfehlungen spielt die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie für die Wahl der Therapieoption eine größere Rolle. Dies wird auch durch die klinischen Experten im Rahmen der mündlichen Anhörungen zu Loncastuximab tesirin und Liso-Cel bestätigt (34, 36). So bestätigt Prof Dr. Lenz im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Liso-Cel: <i>„Im Frührezidiv, das heißt Patienten, die nicht ansprechen oder innerhalb von zwölf Monaten rezidivieren, spielt die Hochdosisfähigkeit überhaupt keine Rolle mehr, weil das Mittel der Wahl eine CAR-T-Zell-Behandlung ist, in dem Fall Axi-Cel oder Liso-Cel.“</i></p> <p>Da aktuell davon ausgegangen werden kann, dass die CAR-T-Zelltherapien im Vergleich zu der ASCT oder alloSCT eine größeren Patientengruppe angeboten werden kann (siehe Daten der im Dossier präsentierten Studie ALYCANTE bei nicht für eine HDT geeigneten Patienten), profitieren nun auch mehr Patienten von einer kurativen Therapieoption.</p>	<p>Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p> <p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium Hochdosisfähigkeit für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gilead sieht die Unterteilung der Population hinsichtlich einer Eignung für eine HDT vor dem Hintergrund der veränderten Therapierealität als nicht relevant. Dies sollte aus Sicht von Gilead auch bei der Bestimmung der Patientenzahlen berücksichtigt werden.</p>	<p>auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p> <p>[...]</p> <p><u>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz mit DLBCL und HGBL sowie eine Einschränkung der Zielpopulation vor, die über das in der Fachinformation genannte Anwendungsgebiet hinausgeht.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16. November 2023). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.
S. I.42ff	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 ausschließlich zum 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 vor. Eine Begründung für das Fehlen von Auswertungen zum 2. Datenschnitt gibt der pU nicht an. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da Daten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität für 24 Monate nach Randomisierung erhoben wurden und zwischen Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten und dem 1. Datenschnitt nur ca. 17 Monate liegen, können zum relevanten 2. Datenschnitt weitere Erhebungen hinzugekommen sein.</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zum 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 vor. Im Dossier wurden keine Daten zum relevanten 2. Datenschnitt vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten</i></p> <p><i>Die Datenqualität der erhobenen patientenberichteten Endpunkte in der Studie ZUMA-7 ist unzureichend. Zum einen geht ein relevanter Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertungen ein (etwa 8 % im Interventionsarm vs. 27 % im Vergleichsarm), wobei die Differenz der Anteile der eingehenden Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen ca. 19 Prozentpunkte beträgt. Aufgrund der Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist nicht davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten zufällig in den Auswertungen fehlen. Die durch die Randomisierung ursprünglich hergestellte Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ist im vorliegenden Fall nicht mehr gegeben (zur Größe der Effekte und potenziellen Interpretierbarkeit der Ergebnisse siehe weiter unten). Zum anderen steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark und zwischen den Therapiearmen differenziell an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden.</i></p> <p><i>Vorgelegte Responderanalysen nicht zur Nutzenbewertung geeignet</i></p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen vor.</p> <p>Insgesamt bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Datenqualität und Auswertbarkeit der erhobenen patientenberichteten Endpunkte in der Studie ZUMA-7: Der Anteil fehlender Werte steigt im Studienverlauf stark an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden. Zusätzlich liegt ein hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>Die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Symptomatik und Gesundheitszustand werden aus diesen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Unabhängig von der unzureichenden Datenqualität, sind die Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um mindestens 10 (EORTC QLQ-C30, Skalenspannweite 0 bis 100) bzw. 15 (EQ-5D VAS, Skalenspannweite 0 bis 100) Punkte vor. Dabei wurde eine Verbesserung nur dann als dauerhafte Verbesserung gewertet, wenn eine Patientin bzw. ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht oder überschritten hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Datensituation nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da aufgrund der differenziell ansteigenden fehlenden Werte (siehe oben) von deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen auszugehen ist (endpunktspezifische Beobachtungsdauern liegen nicht vor, siehe Tabelle 8). Eine anhaltende Verbesserung ist in diesem Fall nicht sinnvoll interpretierbar. Zudem ist davon auszugehen, dass in die Auswertung auch Patientinnen und Patienten eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verbessert haben und für die kein bestätigender Wert vorliegt. Unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Behandlungsarmen das jeweils betrifft. In der</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>vorliegenden Situation mit potenziell unterschiedlichen Beobachtungsdauern wären – wie vom G-BA beschrieben [17] – Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung notwendig.“</i></p> <p>Position Gilead</p> <p>Gemäß SAP wurden patientenberichtete Endpunkte (PRO) für Patienten nur erhoben, sofern sie zum Zeitpunkt der geplanten Visite (letzter Zeitpunkt Monat 24) noch kein EFS-Ereignis hatten. Im Kaplan Meier Plot (siehe CSR, Figure 14.2.1.1.2) lässt sich ableiten, dass bereits zu Monat 10 ein Großteil der Studienteilnehmer aufgrund von Ereignissen nicht mehr unter Beobachtung standen. Eine Analyse der PRO der wenigen verbliebenen Patienten zum 2. Datenschnitt erscheint wenig aussagekräftig.</p> <p>Die Ergebnisse zu EQ-5D VAS, sowie EORTC-QLQ-C30 wurden entsprechend ihrer Verfügbarkeit vollumfänglich berichtet (siehe Anlage Tabelle 7).</p> <p>Laut SAP besteht bei Patienten beider Behandlungsarme nach einer Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung des gemessenen Wertes zu patientenberichteten Endpunkten die Möglichkeit, dass der Messwert wieder zum ursprünglichen Baseline-Wert</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>			
	<p>zurückkehrt (37). Aufgrund der unterschiedlichen Dauer unter Behandlung zwischen den Behandlungsarmen kann sich dadurch bei Betrachtung ausschließlich der erstmaligen Verbesserung oder Verschlechterung eine Verzerrung ergeben. Die Zeit bis zur definitiven Verbesserung, erhoben durch einen Kaplan-Meier basierter Schätzer mit dem konkurrierendem Ereignis Gesamtüberleben, wurde als prädefinierte Operationalisierung für die Nutzenbewertung ausgewählt, um eine Verzerrung zu minimieren. Die Vermutung des Verlaufs mit nachträglicher Verschlechterung deckt sich auch mit den beobachteten Verläufen.</p> <p>Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der PRO in einer post-hoc Analyse mit dem Ereignis der ersten Verbesserung. Dabei wurden die Anzahl der Patienten mit Verbesserung sowie die Zeit bis zu dieser Verbesserung (ausschließlich für Patienten mit Verbesserung) gemessen. Die Tabelle zeigt, dass im Axi-Cel-Arm deutlich mehr Patienten eine Verbesserung hatten, allerdings im Vergleich zum SoC-Arm erst verzögert.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse der PRO, erstmalige Verbesserung RCT (ZUMA-7)</p> <table border="1" data-bbox="288 1294 1173 1378"> <tr> <td data-bbox="288 1294 546 1378"></td> <td data-bbox="546 1294 857 1378"> <p>Axi-Cel (N=165)</p> </td> <td data-bbox="857 1294 1173 1378"> <p>SoC (N=131)</p> </td> </tr> </table>		<p>Axi-Cel (N=165)</p>	<p>SoC (N=131)</p>	
	<p>Axi-Cel (N=165)</p>	<p>SoC (N=131)</p>			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anzahl Verbesserungen n (%)	Mediane Zeit bis zur Verbesserung^a (Monate)	Anzahl Verbesserungen n (59)	Mediane Zeit bis zur Verbesserung^a (Monate)	
	Symptomatik					
	EQ-5D-5L VAS – Verbesserung um 15 Punkte	27 (16,4)	3,68	12 (9,2)	10,71	
	EORTC QLQ-C30 Fatigue	40 (24,2)	3,34	18 (13,7)	1,73	
	EORTC QLQ-C30 Schmerzen	40 (24,2)	1,17	32 (24,4)	1,48	
	EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	14 (8,5)	1,13	4 (3,1)	0,82	
	EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	33 (20,0)	1,05	10 (7,6)	0,39	
	EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit	26 (15,8)	1,10	12 (9,2)	1,55	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>										
	EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	45 (27,3)	1,15	26 (19,8)	0,30						
	EORTC QLQ-C30 Verstopfung	20 (12,1)	1,51	16 (12,2)	0,23						
	EORTC QLQ-C30 Diarrhö	20 (12,1)	0,90	10 (7,6)	0,21						
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
	EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion	18 (10,9)	3,49	7 (5,3)	5,30						
	EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	29 (17,6)	3,32	12 (9,2)	0,82						
	EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion	22 (13,3)	0,89	21 (16,0)	1,51						
	EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion	26 (15,8)	1,17	15 (11,5)	1,55						
	EORTC QLQ-C30 soziale Funktion	39 (23,6)	1,74	21 (16,0)	1,68						
	EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus	31 (18,8)	3,39	18 (13,7)	5,33						
	Datenschnitt = 18. März 2021										
	a: Deskriptive Analyse für Patienten mit gemessener erstmaliger Verbesserung seit Baseline										

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1169 616" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>Axi-Cel: Acicabtagen-Ciloleucel; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version Visual Analog Scale, SoC: Standard of Care</p> </div> <p>Die mediane Beobachtungsdauer lag für den EORTC-QLQ-C30 im Axi-Cel-Arm bei 13,7 Monaten und im SoC-Arm bei 3,5 Monaten. Für die EQ-5D VAS waren es 12,7 Monate bzw. 3,5 Monate. Die Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass PRO nach einem EFS-Ereignis gemäß SAP nicht weiter erhoben wurden. Aufgrund dieser unterschiedliche Beobachtungsdauer ist ein Verzerrungspotential der PRO wahrscheinlich, allerdings zugunsten der Behandlung, die kürzer unter Beobachtung war, d. h. dem SoC-Arm. Eine weitere Verzerrung, die die Lebensqualität des SoC-Arms überschätzt, ist die zu erwartende Verringerung der Lebensqualität nach einem EFS-Ereignis, wie z. B. dem Start einer belastenden Chemotherapie, die nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in der Nutzenbewertung dargelegten Auswertungen zur Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zVT zu bestimmen. Aufgrund der numerischen Vorteile, welche nicht statistisch signifikant sind, ergibt sich daraus kein Anhaltspunkt für einen</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen für die Endpunkte Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.	

Literaturverzeichnis

1. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 21.06.2023]
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 07.11.2022]
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184.
6. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7.
7. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2021.
8. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(23):1540-5.
9. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-57.
10. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczkowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544-51.
11. Kite ACE HEOR. Treatment switching sensitivity analysis in ZUMA-7 and use in HTA 2023.
12. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.
13. Gilead. Résumé du rapport de synthèse - Accès précoce dans le lymphome diffus à grandes cellules B en 2ème ligne - YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel). 2023. Verfügbar unter: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/yescarta_resume_rapport_de_synthese_2l_dlbcl.docx.pdf. [Zugriff am: 19.10.2023]
14. Haute Autorité de Santé (HAS). Décision n°2023.0277/DC/SEM du 20 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité YESCART. 2023. Verfügbar unter: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/yescarta_renouvellement_apost-amm_decision_et_avisct_ap221.pdf. [Zugriff am: 19.10.2023]

15. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). B-Cell Lymphomas. Version 6.2023 — October 10, 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. [Zugriff am: 20.10.2023]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023, in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf. [Zugriff am: 20.10.2023]
17. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf. [Zugriff am: 20.10.2023]
18. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2022. Verfügbar unter: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. [Zugriff am: 20.10.2023]
19. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, 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(31):3490-6.
20. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):31-42.
21. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020;4(9):2011-7.
22. Kite Pharma Inc. Clinical Study Protocol - A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). 2017.
23. Kite Pharma. Confirmation of compliance with GCP standards. 2023.
24. Food and Drug Administration (FDA). Establishment Inspection Report. 2022.
25. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Document-based Conformity Inspection and GCP On-site Inspection. 2022.
26. Kite Pharma. Confirmation Global Publication Team. 2023.
27. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
28. Kite Pharma Inc. Clinical Study Report KTE-C19-107: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7). 2021.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf. [Zugriff am: 23.10.2023]
30. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2531-44.

31. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386(7):629-39.
32. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, 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(10343):2294-308.
33. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, 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(10254):839-52.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5§ 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20_D-951.pdf. [Zugriff am: 20.10.2023]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 08.06.2023 zum Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz –ALBVVG). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5503/2023-06-08-PA-AfG_G-BA_Stellungnahme_RegEALBVVG.pdf. [Zugriff am: 23.06.2023]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Loncastuximab tesirin (D-936). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-955/2023-09-25_Wortprotokoll_Loncastuximab-Tesirin_D-936.pdf. [Zugriff
37. Kite Pharma Inc. Statistical Analyses Plan - Supplemental Analysis of Patient Reported Outcomes (PRO) Data Collected from Kite Pharma's ZUMA-7 Phase III Trial- Version 6.0. 2020.

Anhang

Tabelle 4: Gegenüberstellung Endpunkte pro Datenschnitt

	Datenschnitt 1 (Primäre EFS-Analyse) 18. März 2021	Datenschnitt 2 (Primäre OS-Analyse) 25. Januar 2023
OS	erhoben ^b	erhoben
OS - Subgruppenanalysen	erhoben ^b	erhoben
EFS nach Prüfarztbeurteilung	erhoben ^c	erhoben
EFS nach Prüfarztbeurteilung - Subgruppenanalysen	erhoben ^{ab}	erhoben
EFS nach zentraler Beurteilung	erhoben ^c	Nicht erhoben
EFS nach zentraler Beurteilung - Subgruppenanalysen	erhoben ^b	Nicht erhoben
PFS nach Prüfarztbeurteilung	erhoben ^c	erhoben
PFS nach Prüfarztbeurteilung – Subgruppenanalysen	erhoben ^{ab}	erhoben
PFS nach zentraler Beurteilung	erhoben ^c	Nicht erhoben
PFS nach zentraler Beurteilung - Subgruppenanalysen	erhoben ^b	Nicht erhoben
ORR/CR nach Prüfarztbeurteilung	erhoben ^c	erhoben
ORR/CR nach Prüfarztbeurteilung – Subgruppenanalysen	erhoben ^{ab}	erhoben
ORR/CR nach zentraler Beurteilung	erhoben ^c	Nicht erhoben
ORR/CR nach zentraler Beurteilung – Subgruppenanalysen	erhoben ^b	Nicht erhoben
DOR nach Prüfarztbeurteilung	erhoben ^b	erhoben ^b
DOR nach Prüfarztbeurteilung – Subgruppenanalysen	erhoben ^{ab}	erhoben ^b

	Datenschnitt 1 (Primäre EFS-Analyse) 18. März 2021	Datenschnitt 2 (Primäre OS-Analyse) 25. Januar 2023
DOR nach zentraler Beurteilung	erhoben ^b	Nicht erhoben
DOR nach zentraler Beurteilung - Subgruppenanalysen	erhoben ^b	Nicht erhoben
EQ-5D-5L VAS, MMRM sowie TUDI	erhoben	Nicht erhoben
EQ-5D-5L VAS, TUDI – Subgruppenanalysen	erhoben	Nicht erhoben
EORTC QLQ-C30, MMRM sowie TUDI	erhoben	Nicht erhoben
EORTC QLQ-C30, TUDI – Subgruppenanalysen	erhoben	Nicht erhoben
Sicherheit	erhoben ^b	erhoben
Sicherheit – Subgruppenanalysen	erhoben ^b	erhoben
<p>a: Für diese Subgruppenanalysen wurden keine Post-Hoc Analysen nach Formatvorlage durchgeführt, da die Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Entsprechend fehlen die Interaktions-P-Werte und ggf. Kaplan-Meier Kurven für Endpunkte mit statistisch signifikanter Interaktion.</p> <p>b: Nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>c: Im Sinne eines Vergleichs von Prüfarztbewertung und zentraler Bewertung ergänzend im Nutzendossier herangezogen.</p> <p>Vergleiche Ergebnistabellen im Extradokument</p>		

Tabelle 5: Liste aller Folgetherapien (Safety-Analysis Set)

	Axicabtagene Ciloleucel (N=170) n (%)	Standard of Care (N=168) n (%)	Overall (N=338) n (%)
Subjects with any subsequent therapy	72 (42)	121 (72)	193 (57)
ATEZOLIZUMAB	0 (0)	3 (2)	3 (1)
AXICABTAGENE CILOLEUCEL	0 (0)	76 (45)	76 (22)
BENDAMUSTINE	3 (2)	5 (3)	8 (2)
BRENTUXIMAB VEDOTIN	1 (1)	2 (1)	3 (1)
BRENTUXIMAB-CHP	0 (0)	1 (1)	1 (0)
BU/CY	0 (0)	1 (1)	1 (0)
CAR T	0 (0)	5 (3)	5 (1)
CODOX-M/IVAC	1 (1)	0 (0)	1 (0)
COPANLISIB	1 (1)	1 (1)	2 (1)
CY	0 (0)	22 (13)	22 (7)
CYTARABINE	1 (1)	1 (1)	2 (1)
DEXAMETHASONE	6 (4)	9 (5)	15 (4)
ESHAP	1 (1)	0 (0)	1 (0)
ETOPOSIDE	1 (1)	2 (1)	3 (1)
FLUDARABINE	0 (0)	17 (10)	17 (5)
GDP	3 (2)	0 (0)	3 (1)
GEM/OX	2 (1)	4 (2)	6 (2)
GEMCITABINE	1 (1)	1 (1)	2 (1)
GEMVINOR	0 (0)	1 (1)	1 (0)
HIGH DOSE METHYLPREDNISOLONE	0 (0)	2 (1)	2 (1)
HYDROCORTISONE	0 (0)	1 (1)	1 (0)
HYPER CVAD	0 (0)	1 (1)	1 (0)
IBRUTINIB	8 (5)	6 (4)	14 (4)
ICE	2 (1)	1 (1)	3 (1)

	Axicabtagene Ciloleucel (N=170) n (%)	Standard of Care (N=168) n (%)	Overall (N=338) n (%)
IFOSFAMIDE	1 (1)	1 (1)	2 (1)
IGEV	0 (0)	1 (1)	1 (0)
IP ON CLINICAL STUDY	2 (1)	1 (1)	3 (1)
IPILIMUMAB	2 (1)	0 (0)	2 (1)
LEAM	0 (0)	1 (1)	1 (0)
LENALIDOMIDE	8 (5)	11 (7)	19 (6)
METHOTREXATE, HD	2 (1)	5 (3)	7 (2)
METHOTREXATE, IT	0 (0)	5 (3)	5 (1)
MINI-BEAM	0 (0)	3 (2)	3 (1)
MONSUNETUZUMAB	5 (3)	1 (1)	6 (2)
NIVOLUMAB	11 (6)	4 (2)	15 (4)
OBINUTUZIMAB	5 (3)	2 (1)	7 (2)
PEMBROLIZUMAB	5 (3)	5 (3)	10 (3)
PEP-C	0 (0)	1 (1)	1 (0)
POLATUZUMAB VEDOTIN	9 (5)	10 (6)	19 (6)
POLATUZUMAB VEDOTIN, BENDAMUSTINE, RITUXIMAB (POLA-BR)	12 (7)	20 (12)	32 (9)
PREDNISOLONE	0 (0)	1 (1)	1 (0)
PREDNISONONE	3 (2)	3 (2)	6 (2)
R-BENDAMUSTINE	1 (1)	1 (1)	2 (1)
R-CHOP	1 (1)	0 (0)	1 (0)
R-CVP	1 (1)	0 (0)	1 (0)
R-DHAP	14 (8)	3 (2)	17 (5)
R-DHAX	5 (3)	0 (0)	5 (1)
R-ESHAP	0 (0)	2 (1)	2 (1)
R-GDP	11 (6)	5 (3)	16 (5)
R-GEM/OX	6 (4)	8 (5)	14 (4)
R-HYPER-CVAD	0 (0)	1 (1)	1 (0)
R-ICE	24 (14)	5 (3)	29 (9)

	Axicabtagene Ciloleucel (N=170) n (%)	Standard of Care (N=168) n (%)	Overall (N=338) n (%)
R-IGEV	0 (0)	1 (1)	1 (0)
R-IVE	1 (1)	0 (0)	1 (0)
R-LENALIDOMIDE	7 (4)	7 (4)	14 (4)
R-VIM	3 (2)	1 (1)	4 (1)
RITUXIMAB	11 (6)	22 (13)	33 (10)
SELINEXOR	2 (1)	1 (1)	3 (1)
TAFASITAMAB	1 (1)	3 (2)	4 (1)
TBI	1 (1)	0 (0)	1 (0)
TISAGENLECLEUCEL	0 (0)	16 (10)	16 (5)
VARLILUMAB	4 (2)	2 (1)	6 (2)
VENETOCLAX	6 (4)	1 (1)	7 (2)
VINCRISTINE	1 (1)	2 (1)	3 (1)
XRT	20 (12)	35 (21)	55 (16)
Other			
ACALABRUTINIB (BTK INHIBITOR) + STAT INHIBITOR	1 (1)	0 (0)	1 (0)
ANTI-CD20 BISPECIFIC AB RGN-1979	0 (0)	1 (1)	1 (0)
AT13387 IN ALK+ ALCL, MANTLE CELL LYMPHOMA, AND BCL6+ DLBCL	0 (0)	1 (1)	1 (0)
BIS-CHLORETHYL-NITROSO-UREA	0 (0)	1 (1)	1 (0)
BTCT4465A	0 (0)	1 (1)	1 (0)
CA-4948	0 (0)	1 (1)	1 (0)
CCS1477	0 (0)	1 (1)	1 (0)
CD19/CD22 CAR T	0 (0)	1 (1)	1 (0)
CLINICAL TRIAL	1 (1)	0 (0)	1 (0)
CLINICAL TRIAL (RO-POLA: RO7082859, OBINUTUZUMAB, POLATUZUMAB)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
CLINICAL TRIAL - ORAL DIHIDROOROTATE	1 (1)	0 (0)	1 (0)
CLINICAL TRIAL DRUG (IMMUNOTHERAPY, BITE, ANTICD3/CD20)	0 (0)	1 (1)	1 (0)

	Axicabtagene Ciloleucel (N=170) n (%)	Standard of Care (N=168) n (%)	Overall (N=338) n (%)
CPI-613	1 (1)	0 (0)	1 (0)
CRSP-ONC-001	0 (0)	1 (1)	1 (0)
CYCLOPHOSPHAMID + FLUDARABIN	0 (0)	1 (1)	1 (0)
DEANGELIS PROTOCOL CONT.: LEUCOVORIN, DEXAMETHAZONE, CYTARIBINE, WBRT	0 (0)	1 (1)	1 (0)
DEANGELIS PROTOCOL: METHOTREXATE, VINCRISTINE, CAP PROCARBAZINE	0 (0)	1 (1)	1 (0)
EED INHIBITOR	1 (1)	0 (0)	1 (0)
FIMEPINOSTAT	1 (1)	0 (0)	1 (0)
FT516-101	1 (1)	0 (0)	1 (0)
GLOFITAMAB	0 (0)	1 (1)	1 (0)
GLOFITAMAB + OBINUTUZUMAB	1 (1)	0 (0)	1 (0)
HD-MTX	0 (0)	1 (1)	1 (0)
IMMUNOTHERAPY	0 (0)	1 (1)	1 (0)
INHIBITOR OF THE BET FAMILY OF BROMODOMAINS	0 (0)	1 (1)	1 (0)
IP (BI-SPECIFIC ANTIBODY)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
LIVER ABLATION	1 (1)	0 (0)	1 (0)
LONCASTUXIMAB	0 (0)	3 (2)	3 (1)
LONCASTUXIMAB (ADCT-402)	1 (1)	0 (0)	1 (0)
LONCASTUXIMAB TESIRINE	1 (1)	1 (1)	2 (1)
MALT-1 INHIBITOR	0 (0)	1 (1)	1 (0)
MASS DEBULKING SURGERY	1 (1)	0 (0)	1 (0)
MELPHALAN	0 (0)	1 (1)	1 (0)
MGD013 MACROGENICS CLINICAL TRIAL	1 (1)	0 (0)	1 (0)
MRNA-2752 + DURVALUMAB	1 (1)	0 (0)	1 (0)
MT-3724	1 (1)	0 (0)	1 (0)
NK CELLS INFUSION	0 (0)	1 (1)	1 (0)
ORALLY AVAILABLE SMALL MOLECULE CC-99282	1 (1)	0 (0)	1 (0)
PCE2BO	0 (0)	1 (1)	1 (0)

	Axicabtagene Ciloleucel (N=170) n (%)	Standard of Care (N=168) n (%)	Overall (N=338) n (%)
PEG-ASPARGASE, TEMSIROLIMUS, METFORMIN	0 (0)	1 (1)	1 (0)
PEGFILGASTRIM	0 (0)	1 (1)	1 (0)
PROCARBAZINE	1 (1)	0 (0)	1 (0)
R-HEMICOLECTOMY	0 (0)	1 (1)	1 (0)
R-HYPERCYTOXAN	1 (1)	0 (0)	1 (0)
RESECTION OF RETROPERITONEAL MASS WITH LESION REMOVAL	0 (0)	1 (1)	1 (0)
SPLENECTOMIA	1 (1)	0 (0)	1 (0)
TEMOZOLOMIDE	0 (0)	1 (1)	1 (0)
THIOPTEPA	1 (1)	0 (0)	1 (0)
TRPH-222 CLINICAL TRIAL	1 (1)	0 (0)	1 (0)
TTI-621	0 (0)	1 (1)	1 (0)
UTOMILUMAB	0 (0)	1 (1)	1 (0)
WB RADIATION TREATMENT	0 (0)	1 (1)	1 (0)
XMAB13676-01	0 (0)	1 (1)	1 (0)

Data cutoff date = 25JAN2023
Note: Therapies taken during retreatment period in the axicabtagene ciloleucel arm are excluded.

Tabelle 6: Nachfolgende Therapien nach Klassen (Full-Analysis Set)

	Standard of Care (N = 179) n (%)	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180) n (%)
Received any subsequent therapy	128 (72)	88 (49)
Chemo(immuno)therapy (including anti-CD20 therapy and POLA-BR)	76 (42)	71 (39)
Autologous CD19 CAR T therapy	99 (55)	12 (7)

	Standard of Care (N = 179) n (%)	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180) n (%)
Antibody drug conjugates (excluding POLA-BR)	14 (8)	15 (8)
BTK inhibitor	7 (4)	11 (6)
Immunomodulatory agents	18 (10)	14 (8)
Radiation therapy alone	28 (16)	16 (9)
HDT+ASCT	7 (4)	13 (7)
Allogeneic SCT	7 (4)	14 (8)
Other cellular therapies	5 (3)	2 (1)
Allogeneic CD19 CAR T therapy	1 (1)	1 (1)
Autologous CD19/CD22 bispecific CAR T therapy	1 (1)	0 (0)
CAR NK anti-CD16	0 (0)	1 (1)
CD22 CAR T	2 (1)	0 (0)
cord blood NK	1 (1)	0 (0)
Other therapies (not including any anti-CD20)	42 (23)	43 (24)
4-1BB agonist	1 (1)	0 (0)
anti-CCR4 and checkpoint inhibitor	0 (0)	1 (1)
BCL2 inhibitor	2 (1)	6 (3)
BET inhibitor	1 (1)	0 (0)
Bi-Specific T-cell Engager	7 (4)	10 (6)
checkpoint inhibitor	12 (7)	18 (10)
CRL4-CRBN E3 ubiquitin ligase inhibitor	0 (0)	1 (1)
DHODH inhibitor	0 (0)	1 (1)
EED inhibitor	0 (0)	1 (1)
heat shock protein 90 inhibitor	1 (1)	0 (0)
immunotherapy nos	1 (1)	0 (0)
IP on clinical study nos	2 (1)	3 (2)
IRAK4 kinase inhibitor	1 (1)	0 (0)
mAb anti-CD19	3 (2)	1 (1)
mAb anti-CD27	2 (1)	4 (2)

	Standard of Care (N = 179) n (%)	Axicabtagene Ciloleucel (N = 180) n (%)
MALT-1 inhibitor	1 (1)	0 (0)
mRNA and checkpoint inhibitor	0 (0)	1 (1)
mTOR inhibitor and asparaginase	1 (1)	0 (0)
nuclear export inhibitor	1 (1)	2 (1)
PDH-KGDH inhibitor	0 (0)	1 (1)
pi3k and hdac inhibitor	0 (0)	1 (1)
pi3k inhibitor	1 (1)	1 (1)
recombinant fusion CD47	1 (1)	0 (0)
steroids	16 (9)	8 (4)
surgery	2 (1)	2 (1)

Data cutoff date = 25JAN2023
Abbreviation: ASCT, autologous stem cell transplantation; CAR, chimeric antigen receptor; HDT, high-dose therapy; POLA-BR, polatuzumab vedotin, bendamustine and rituximab; SCT, stem cell transplantation.
Note: Therapies taken during retreatment period in the axicabtagene ciloleucel arm are included.
Note: Fludarabine, cyclophosphamide, bendamustine, or BU/CY in the same line as CAR T therapy are considered lymphodepleting chemotherapy and are excluded.

Tabelle 7: Mediane Beobachtungsdauern pro Endpunkt

	Axi-Cel Median (Monate)	SoC Median (Monate)
	FAS (N=180)	FAS (N=179)
OS (Datenschnitt 2)	47,0	45,8
EFS nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt 2)	42,6	42,0
PFS nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt 2)	42,6	41,6
DOR nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt 2)	40,5	40,3
	PRO Analyseset (N=165)	PRO Analyseset (N=131)
EQ-5D-5L VAS (Datenschnitt 1)	12,7	3,5
EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt 1)	13,7	3,5
	Safety-Analyse Set (N=170)	Safety-Analyse Set (N=168)
Sicherheit (Datenschnitt 2)	40,6	22,4

5.2 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	13.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) Vorgangsnummer 2023-07-01-D-890 Gilead Sciences GmbH zur Behandlung des diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	
<p>Am 02.10.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von erwachsenen Patienten des diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet die Wirkstoffe (Markenname) Polatuzumab vedotin (Polivy®) sowie Glofitamab (Columvi®) zur Behandlung des DLBCL in Deutschland und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (2, 3).</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.7	<p>Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>In der Nutzenbewertung ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA zwei Patientenpopulationen (1): Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und</p> <p>a) Population 1: für die eine <u>Hochdosistherapie (HDT) infrage kommt:</u></p> <p>Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HDT mit autologer oder allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p>b) Population 2: für die eine <u>HDT nicht infrage kommt</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>a) <i>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</i></p> <p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei</p>

<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ○ Tafasitamab + Lenalidomid <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Auf Basis der Zulassung und aufgrund aktueller Leitlinienempfehlungen (4, 5) ergeben sich aus Sicht von Roche folgende ZVT für:</p> <p>a) Population 1: für die eine <u>HDT infrage kommt</u>.</p> <p>Hier stellt mittlerweile die Behandlung mit einer chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zell Therapie die Therapie der Wahl dar.</p> <p>b) Population 2: für die eine <u>HDT nicht infrage kommt</u>.</p> <p>Zusätzlich zu den genannten ZVT sollte auch R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) und R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid Carboplatin) berücksichtigt werden.</p> <p>Deshalb ergibt sich für diese Patienten, die für eine <u>HDT nicht infrage kommen</u>, als ZVT eine</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ○ Tafasitamab + Lenalidomid <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GemOx ○ R-DHAP ○ R-ICE 	<p>werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T- Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T- Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden</p>
---	--

		<p>Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Auch das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel wurde erst kürzlich abgeschlossen. Hier wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>[...]</p>
--	--	---

		<p>b) <i>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</i></p> <p>Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosis-fähige Erwachsene mit DLBCL und HGBL. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.</p> <p>In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.</p> <p>Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine</p>
--	--	---

		<p>autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>[...]</p>
--	--	---

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Axicabtagen-Ciloleucel - (DLBCL, HGBL, Zweitlinie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2023.
2. Roche Pharma AG. Fachinfo Columvi® Juli 2023; 2023.
3. Roche Pharma AG. Fachinfo Polivy® Mai 2022; 2022.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf [aufgerufen am: 02.03.2023].
5. DGHO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Juli 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 05.09.2023].

5.3 Stellungnahme: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	20. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	<i>Galapagos Biopharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Oktober 2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel, Yescarta®) gemäß § 35a SGB V (1). Der Wirkstoff wurde am 23. August 2018 von der europäischen Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien zugelassen. Die Zulassung erfolgte als Orphan Drug. Zum 21. Juni 2022 erfolgte die Zulassungserweiterung durch die europäische Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien, ebenso wie zum 14. Oktober 2022 die Zulassungserweiterung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.</p> <p>Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Fragestellungen der Nutzenbewertung von Liso-Cel und daraus resultierende Subpopulationen</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u> „Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen</p> <table border="1" data-bbox="291 837 1173 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 837 427 927">Fragestellung</th> <th data-bbox="427 837 801 927">Indikation</th> <th data-bbox="801 837 1173 927">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 927 1173 1086"><i>Erwachsene mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1086 427 1353">1</td> <td data-bbox="427 1086 801 1353"><i>für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i></td> <td data-bbox="801 1086 1173 1353"><i>Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i></td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	<i>Erwachsene mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und</i>			1	<i>für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i>	<i>Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...] Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL und HGBl, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und</p> <p>Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie									
<i>Erwachsene mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und</i>											
1	<i>für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i>	<i>Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i>									

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	2	für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	<p><i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pola-BR</i> • <i>Tafasitamab+ Lenalidomid</i> 	<p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium Hochdosisfähigkeit für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel die Patientengruppen</p>
	3	für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	<p><i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>CEOP</i> • <i>dosisadjustiertes EPOCH</i> • <i>Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)</i> 	
<p><i>CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales</i></p>				

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="277 523 1171 587" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p><i>großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab</i></p> </div> <p>[...]</p> <p><i>Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bearbeitet in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, die alle Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets umfasst, und benennt Axicabtagen-Ciloleucel als Vergleichstherapie.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Aus Sicht von Galapagos entspricht eine Aufteilung dieser Patientengruppe in zwei Subpopulationen – in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie – nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und ist somit nicht sachgerecht. Diese Position wird von der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) unterstützt, die in ihren Empfehlungen keine Unterteilung von B-Zell Lymphomen gemäß</p>	<p>entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie vornimmt (2). Auch die deutsche S3-Leitlinie sieht „die etablierte Einteilung der Patient*innen in „transplant eligible“ (Hochdosis-fähig) und „non-transplant eligible“ (nicht Hochdosis-fähig) nicht mehr zielführend“ an (3). Ferner verzichtet bereits heute das Committee for Advanced Therapies (CAT) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) auf dieses Kriterium und nimmt keine Unterteilung des Anwendungsgebietes von Liso-Cel nach Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie vor (4).</p> <p>Das gleiche Vorgehen zeigt sich auch bei der ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T Zelltherapie Breyanzi® (Lisocabtagen maraleucel, Liso-Cel). So weist die Fachinformation von Breyanzi® - analog zur Fachinformation von Yescarta® - das zugelassene Anwendungsgebiet für eine gemeinsame Patientengruppe aus, unabhängig der Eignung für eine Stammzellentransplantation oder Hochdosistherapie (5, 6). Die Europäischen Arzneimittelagentur nahm diese Einteilung vor, obgleich die für Breyanzi® zugrundeliegende pivotale Studie TRANSFORM in ihrem Studiendesign ausschließlich Patienten im Vergleichsarm einschloss, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Frage kamen (Standard-Chemoimmuntherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologen Stammzellentransplantation (autoSZT)) (7, 8).</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Eine Aufteilung der Patientenpopulation in zwei Subpopulationen – in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie – ist aus Sicht von Galapagos nicht sachgerecht, da es weder im Einklang mit aktuellen Leitlinien noch dem Vorgehen der europäischen Arzneimittelagentur steht. Infolgedessen spiegelt das Kriterium der Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie nicht den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wider und kann zur Abgrenzung von Patientenpopulationen nicht herangezogen werden.</p>	
I.8; I.25	<p>Umsetzung der zVT</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU folgt für Fragestellung 1 zwar der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Hochdosistherapie (HDCT) mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, weicht jedoch von den festgelegten Induktionstherapien ab und legt stattdessen eine Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. [...]“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Der G-BA hat für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit DLBCL oder HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine HDCT infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid (MINE) gefolgt von einer HDCT mit autologer oder allogener SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht mit Induktionstherapie, HDCT und SZT somit aus mehreren Komponenten. Für das im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 eingesetzte Regime liegt ein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Induktionstherapie vor (R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP anstelle von MINE), nicht aber für die HDCT und die SZT. [...]</i></p> <p><i>Daher kann in dieser spezifischen Datenkonstellation die Studie ZUMA-7 für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden, obwohl die in der Studie eingesetzten Induktionsregime nicht dem MINE-Schema entsprechen. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der</i></p>	<p>R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Der G-BA nimmt eine Unterteilung der Gesamtpopulation in zwei Subpopulationen vor, die sich hinsichtlich ihrer Eignung für eine Hochdosistherapie unterscheiden (siehe dazu auch Punkt 1). Für die Teilpopulation der Patienten, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, definiert der G-BA die zVT wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid (MINE) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autoSZT oder alloSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (1). <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht in seiner Festlegung der zVT von den Bestimmungen des G-BA ab und definiert für die Teilpopulation der Hochdosistherapie-geeigneten Patienten eine</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit Rituximab, die u.a. in drei unterschiedlichen Regimen eingesetzt werden kann: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin (R-GDP), Rituximab + 	<p>Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ZUMA-7 für die vorliegende Bewertung zur Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie ZUMA-7 war Grundlage der Dossierbewertung des IQWiG. Zudem waren die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 wurde R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP mit anschließender HDCT und SZT eingesetzt. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt, wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Insgesamt wird die zweckmäßige Vergleichstherapie, die mit Änderungen für den vorliegenden Beschluss bestimmt worden ist, als umgesetzt bewertet.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dexamethason + Cytarabin [High-Dose Ara-C] + Cisplatin [Platinol] (R-DHAP) oder Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid (R-ICE) als zVT (9).</p> <p>Die Benennung der zVT durch den pU ist auch Sicht von Galapagos sachgerecht, da eine Induktionstherapie mit MINE weder im Einklang mit den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie steht noch den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt (3, 10). Besonders widersprüchlich erscheint die Festlegung der zVT durch den G-BA durch seine Aussagen in der Stellungnahme vom 08.06.2023, in der er zu Therapieoptionen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL nach Vorbehandlung Stellung bezieht. Nach Aussage des G-BA wird „als Induktionstherapie standardmäßig ausschließlich eine platinhaltige Chemotherapiekombination angewendet“, welche den „Status eines Goldstandards in diesem Anwendungsgebiet“ hat. Ferner verweist der G-BA darauf, dass „nicht-platinhaltige Kombinationsschemata in Deutschland maximal in Einzelfällen angewendet“ werden und „sich regelhaft in keiner Therapieempfehlung“ wiederfinden (10). Vor diesem Hintergrund erscheint es aus Sicht von Galapagos mehr als fraglich, weshalb der „Goldstandard in diesem Anwendungsgebiet“ nicht den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet abbildet und somit Teil der zVT ist.</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Aus Sicht von Galapagos spiegelt die vom G-BA für die Teilpopulation der Hochdosistherapie-geeigneten Patienten als zVT benannte Induktionstherapie mit MINE weder den deutschen Versorgungskontext noch die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie wider. Vielmehr trifft dies für eine platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit Rituximab zu, die infolgedessen den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet abbildet und somit Teil der zVT sein sollte.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie), IQWiG-Berichte – Nr. 1645, Stand: 27. September 2023.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 5.2023. Stand: 07. Juli 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 018/038OL. Stand: Oktober 2022.
4. Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste. Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen. Stand: 10. Oktober 2022.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. BREYANZI® 1,1 – 70 x 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand: April 2023.
6. Kite Pharma EU B.V. Yescarta®. Stand: 22. Oktober 2022.
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Breyanzi, International non-proprietary name: lisocabtagene maraleucel Procedure No. EMEA/H/C/004731/0000. Stand: 27. Januar 2022.
8. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, 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(10343):2294-308.
9. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®), Modul 3A: Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Erstlinien Chemoimmuntherapie. 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz –ALBVVG) vom 08. Juni 2023.

5.4 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Oktober 2023 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1645) (1)</p> <p>Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1645 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.</p> <p>Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung das Anwendungsgebiet abhängig davon, ob der Patient für eine Hochdosistherapie (HD-Therapie) infrage kommt oder nicht, in 2 Fragestellungen unterteilt (1, 2)}.</p> <p>Für die 1. Fragestellung (Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und die für eine HD-Therapie infrage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapien als zVT-Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HD-Therapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (ASZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die 2. Fragestellung (Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und die für eine HD-Therapie nicht infrage kommen) bestimmt der G-BA) folgende Therapien als zVT-Optionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pola-BR (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab) • Tafa-Len (Tafasitamab + Lenalidomid) <p>Im Dossier wurde vom pU zur Ableitung des Zusatznutzen die randomisiert kontrollierte Studie (RCT) ZUMA-7, welche Axicabtagen-Ciloleucl gegenüber der Induktionstherapie (R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin [oder Oxaliplatin]) oder R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin [oder Carboplatin])) nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers gefolgt von einer HD-Therapie mit ASZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie vergleicht und die einarmige Studie ALYCANTE herangezogen.</p> <p>Insgesamt leitet der pU in seinem Dossier für die 1. Fragestellung einen beträchtlichen Zusatznutzen sowie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die 2. Fragestellung ab (3).</p> <p>Das IQWiG hat die vom pU vorgelegte Evidenz insbesondere aus methodischen Gründen als ungeeignet eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt kommt das IQWiG zum Schluss, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gibt (1).</p> <p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiGs insbesondere hinsichtlich der durch den G-BA festgelegten zVT Stellung nehmen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von AbbVie:</p> <p>Wie in den vorherigen Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867) und Loncastuximab tesirin (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-936) in vergleichbaren Anwendungsgebieten hat der G-BA auch in diesem Verfahren die zVT aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22. Februar 2023 (Aktenzeichen D 3 KR 14/21 R) kurzfristig geändert (4, 5). AbbVie möchte im Folgenden zum Ablauf der zVT-Änderung sowie der neuen zVT selbst Stellung nehmen.</p> <p>Änderung der zVT ein Monat vor Beginn des Verfahrens</p> <p>Da es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um ein sehr innovatives und dynamisches Therapiegebiet mit einigen Neuzulassungen handelt, ist es nachvollziehbar, dass die zVT entsprechend aktualisiert werden muss. Aus Sicht von AbbVie wäre es jedoch generell wünschenswert, wenn dies in einer vorausschauenden sowie transparenten Weise erfolgen würde und nicht kurzfristig einen Monat vor Beginn des Verfahrens (2, 6).</p> <p>Die Planung klinischer Studien sowie die Erstellung eines Nutzendossiers erfordert viele Ressourcen und nimmt viel Zeit in Anspruch. Die Änderung der zVT nach Einsendung des Dossiers macht es unmöglich, die passenden klinischen Daten zu generieren sowie ein Dossier vorzubereiten, welches die aktuelle Fragestellung bzw. zVT mit der besten Evidenz zum Nutzen des Medikaments für den Patienten adressiert. Das späte Anpassen der zVT kann somit dazu führen, dass die Nutzenbewertung nicht basierend auf der besten Evidenz erfolgt. Dies kann aus Sicht aller Beteiligten nicht im Sinne einer effizienten Nutzenbewertung sein. Zudem stellt die späte Anpassung der zVT die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>a) <i>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</i></p> <p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz von Beratungsgesprächen infrage, die dabei helfen sollten, die Evidenzbasis sowie das Dossier optimal auf die Fragestellung und zVT auszurichten.</p> <p><i>Aktuelle zVT spiegelt die Versorgungssituation nur unzureichend wider</i></p> <p>Aus Sicht von AbbVie spiegelt die aktuelle zVT die Versorgungssituation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nur unzureichend wider. Dabei möchte AbbVie das Fehlen von CAR T-Zell Therapien sowie versorgungsrelevanter off-label Therapien als Optionen einer zVT hervorheben.</p> <p><u><i>Aktuelle zVT berücksichtigt keine CAR T-Zell Therapien</i></u></p> <p>Beide für die deutsche Versorgung relevanten Leitlinien empfehlen für Patienten in der Zweitlinie nach frühem Rezidiv oder Refraktärität den Einsatz von CAR T-Zellen und für Patienten mit Spätrezidiv eine ASZT in Kombination mit einer Hochdosistherapie nach Ansprechen auf eine Rituximab-haltige Induktions-Chemoimmuntherapie (7, 8). Obschon die CAR T-Zell Therapie Lisocabtagen Maraleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist, in der Versorgung eingesetzt und von den Leitlinien empfohlen wird, hat der G-BA diese Therapie nicht als Option in der zVT berücksichtigt (7-9).</p> <p>Aus Sicht von AbbVie wäre es somit sachgerecht, wenn die CAR T-Zell Therapie Lisocabtagen Maraleucel als zVT Option berücksichtigt werden würde, um so die Versorgungssituation der Patienten in diesem Anwendungsgebiet angemessen in der zVT abzubilden.</p>	<p>Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T- Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u><i>Aktuelle zVT berücksichtigt keine off-label Therapien</i></u></p> <p>Aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) hat der G-BA Therapien, welche nicht explizit für die Indikation zugelassen sind (off-label), nicht mehr als zVT-Option in Betracht gezogen. Das am 27.07.2023 in Kraft getretene Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz (ALBVVG) ermöglicht es dem G-BA wieder, relevante off-label Therapien als zVT-Option zu bestimmen (10). Die Anpassung der zVT zur vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte jedoch im Juni 2023 und somit vor Inkrafttreten des ALBVVG und beinhaltet daher keine off-label Therapieoptionen.</p> <p>Off-label Therapien nehmen in der Versorgung des DLBCL eine relevante Rolle ein, daher führt eine Nichtberücksichtigung dieser Therapien dazu, dass die aktuelle zVT die Versorgungssituation der Patienten nur unvollständig darstellt. So beinhaltet bspw. die derzeitige zVT keine klassischen Chemoimmuntherapien bestehend aus verschiedenen Kombinationen von Rituximab mit Chemotherapien, welche in der Behandlung insbesondere der Patienten ab der 2. Therapielinie im DLBCL eine versorgungsrelevante Rolle einnehmen (11, 12). Dementsprechend wird der Einsatz dieser Therapien (bspw. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin [RGemOx]) explizit von den deutschen Leitlinien empfohlen. Auch gängige Induktionstherapien (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-DHAP etc.) vor einer SZT bestehen aus Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien und werden entsprechend von den Leitlinien explizit empfohlen (7, 8). Der G-BA sieht in Fragestellung 1 lediglich MINE als einzige Option für eine Induktionstherapie vor. Diese Therapie wird weder in den Leitlinien erwähnt, noch spielt sie in der Versorgung eine relevante Rolle (11).</p>	<p>CAR-T- Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Auch das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel wurde erst kürzlich abgeschlossen. Hier wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch dies verdeutlicht, dass die Nichtberücksichtigung der off-label Therapien im DLBCL die Versorgungssituation nicht angemessen wiedergibt.</p> <p>Auch das IQWiG stellt fest, dass die in der ZUMA-7-Studie eingesetzten Rituximab-haltigen Induktionstherapien, welche nicht Teil der zVT des G-BA sind, sich seit langem in der klinischen Versorgungspraxis durchgesetzt haben. Zudem liegen laut IQWiG keine Anzeichen vor, dass die in der ZUMA-7-Studie eingesetzten Induktionstherapien weniger effektiv sind als die einzig vom G-BA bestimmte Induktionstherapie MINE (1).</p> <p>AbbVie vertritt die Ansicht, dass die zVT die Therapielandschaft in der Versorgung widerspiegeln sollte. Eine Nichtberücksichtigung von off-label Therapien in der zVT führt insbesondere im DLBCL dazu, dass viele in der Versorgungsrealität der Patienten relevante Therapien unberücksichtigt bleiben. Da auch Komparatoren in klinischen Studien anhand der Versorgungsrelevanz ausgewählt werden, führt die Nichtberücksichtigung von off-label Therapien im DLBCL dazu, dass ein relevanter Teil der vorhandenen sowie laufenden klinischen Studien im Therapiegebiet nicht mehr als robuste direkt-vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung im DLBCL verwendet werden könnte.</p> <p>AbbVie würde es daher begrüßen, wenn der G-BA nach Inkrafttreten des ALBVVGs relevante off-label Therapien wieder als zVT-Optionen berücksichtigen würde. Insbesondere klassische Rituximab-haltige Chemoimmuntherapien (bspw. RGenOx, BR) sollten aufgrund ihrer hohen Versorgungsrelevanz in der zVT enthalten sein.</p> <p><i>Einteilung der Fragestellung entsprechend HD-Eignung der Patienten nicht sachgerecht</i></p>	<p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>[...]</p> <p><u>zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA unterteilt in seiner aktuellen zVT das Anwendungsgebiet in zwei Fragestellungen und wählt dabei als grundlegendes Unterscheidungsmerkmal die HD-Eignung der Patienten (2). Entsprechend der Angaben in der Nutzenbewertung nimmt der G-BA an, dass für Patienten, die für eine HD-Therapie infrage kommen, eine Therapie mit kurativer Intention angezeigt ist. Für Patienten, die nicht mehr für eine HD-Therapie infrage kommen, sieht der G-BA hingegen eine Therapie mit kurativer Intention nicht mehr angezeigt. AbbVie sieht dieses Vorgehen für das vorliegende Anwendungsgebiet aufgrund mehrerer Gründe kritisch.</p> <p>Für die Einschätzung der HD-Eignung eines Patienten gibt es derzeit keine einheitliche Definition (8). Ohne diese ist es schwierig anhand von Patienten- und Krankheitscharakteristika einer gegebenen Studienpopulation eine allgemein akzeptierte Unterteilung entsprechend HD-Eignung für die Nutzenbewertung vorzunehmen.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass für die Eignung von Patienten für eine HD-Therapie und eine Therapie mit CAR T-Zellen keine deckungsgleichen Kriterien gelten (13). Patienten, die nicht HD-geeignet sind, können unter Umständen für eine CAR T-Zelltherapie infrage kommen. Entsprechend schränken die Fachinformationen der zugelassenen CAR T-Zelltherapien das Anwendungsgebiet nicht auf HD-geeignete Patienten ein (9, 14). Auch für solche Patienten stellt die CAR T-Zelltherapie eine wichtige potenziell kurative Option dar, die in der aktuellen zVT des G-BA nicht abgebildet ist.</p> <p>Zusammen genommen ist die Unterteilung der zVT entsprechend der HD-Eignung nicht adäquat. Aus Sicht von AbbVie kommt die CAR T-Zelltherapie Lisocabtagen Maraleucel auch als zu berücksichtigende</p>	<p>Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zVT-Option nach ärztlicher Maßgabe für nicht hochdosisfähige, aber CAR T-fähige Patienten in der Zweitlinie nach frühem Rezidiv bzw. Refraktärität infrage, da gemäß Zulassung der Einsatz von CAR T-Zelltherapien nicht durch die HD-Eignung des Patienten bestimmt wird.</p>	<p>Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ZUMA-7 für die vorliegende Bewertung zur Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie ZUMA-7 war Grundlage der Dossierbewertung des IQWiG. Zudem waren die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p>[...]</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 wurde R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP mit anschließender HDCT und SZT eingesetzt. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt, wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Insgesamt wird die zweckmäßige Vergleichstherapie, die mit Änderungen für den vorliegenden Beschluss bestimmt worden ist, als umgesetzt bewertet.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Gruppeneinteilung</u></p> <p>[...] Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL und HGBL, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und</p> <p>Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p> <p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium Hochdosisfähigkeit für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p> <p>[...]</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2023). *Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Zugriff 18.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6771/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-890.pdf
2. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Axicabtagen-Ciloleucel: Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#zweckmaessige-vergleichstherapie>
3. Gilead Sciences GmbH. (2023). *Modul 1: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)*. Zugriff 18.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6766/2023_06_30_Modul1_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf
4. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL), ≥ 2 Vortherapien) Loncastuximab tesirin*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/#nutzenbewertung>
5. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/>
6. Gilead Sciences GmbH. (2023). *Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) Modul 3A: Behandlung von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Erstlinienchemoimmuntherapie*. Zugriff 18.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6768/2023_06_30_Modul3A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf
7. Georg Lenz BC, Bertram Glaß, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maike Nickelsen, Heinz Schmidberger, Clemens A. Schmitt, Novak Urban, . (2022). *Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). (2022). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL*. Zugriff 17.10.23 von https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. (2023). *Fachinformation: Lisocabtagen maraleucel, Breyanzi®*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.fachinfo.de>
10. Bundesministerium für Gesundheit. (2023). *Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVG)*. Zugriff 17.10.2023 von <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/albvg.html>
11. Borchmann P, Heger JM, Mahlich J, Papadimitriou MS, Riou S, Werner B. Survival outcomes of patients newly diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma: real-world evidence from a German claims database. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(10):7091-101.

12. Daneels W, Roskamp M, Macq G, Saadoon EI, De Geyndt A, Offner F, et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol.* 2022;12:824704.
13. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer.* 2022;175:246-53.
14. Kite Pharma EU B.V. (2022). *Fachinformation: Axicabtagen-Ciloleucel, Yescarta®.* Zugriff 18.10.2023 von <https://www.fachinfo.de>

5.5 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Präambel</u></p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze von Axicabtagen-Ciloleucel in der Indikation des diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 02.10.2023 [1].</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel ist eine chimäre Antigen-Rezeptor-T-(CAR-T)-Zelltherapie zur Behandlung von Patient:innen mit rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin (NHL)-Lymphomen in der zweiten Therapielinie. Neben Axicabtagen-Ciloleucel ist auch Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) für das Anwendungsgebiet zugelassen, demzufolge hat die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) ein berechtigtes Interesse am Stellungnahmeverfahren teilzunehmen.</p> <p>Der Therapieanspruch beim aggressiven B-Zell-NHL ist kurativ. Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet ist grundsätzlich eine Kuration möglich. Vor der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien waren die Behandlungsoptionen im eingangs genannten Anwendungsgebiet deutlich limitiert. Die einzige zuvor verfügbare Therapieoption mit kurativem Potenzial war die Stammzelltransplantation. Diese kommt jedoch für einen Großteil der Patient:innen im Anwendungsgebiet insbesondere aufgrund von Komorbiditäten nicht in Frage. Diesen Patient:innen standen somit</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Insgesamt wurden bei den Patient:innen im Anwendungsgebiet nur geringe Ansprechraten erzielt und bei einem Großteil konnte keine Kuration erreicht werden. Entsprechend bestand im Anwendungsgebiet ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten mit kurativem Potenzial, die unabhängig von der Eignung der Patient:innen für eine Hochdosistherapie eingesetzt werden können.</p> <p>Seit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet steht nun ein kurativer Therapieansatz zur Verfügung, deren Überlegenheit gegenüber dem ehemaligen Therapiestandard (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und einer autologen Stammzelltransplantation (HSCT) – nachfolgend als Induktion + HDCT + HSCT bezeichnet – in randomisiert kontrollierten Studien gezeigt wurde und der unabhängig von der Eignung für eine Hochdosischemotherapie einer breiten Patient:innenpopulation zur Verfügung steht [2, 3]. Die CAR-T-Zelltherapie stellt den klaren Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, was nicht nur die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in ihren Stellungnahmen gegenüber dem G-BA betont [4-7].</p> <p>Mit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien für die Zweitlinienbehandlung verbesserte sich die Prognose der Patient:innen in diesem Anwendungsgebiet deutlich. Diese Therapien ermöglichen Patient:innen, die vorher kaum Aussicht auf Heilung ihrer Erkrankung hatten, nun eine substanzielle Heilungschance.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7	<p>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Axicabtagen-Ciloleucel für zwei Fragestellungen:</p> <p><u>Fragestellung 1:</u> Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zVT: Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p><u>Fragestellung 2:</u> Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...] Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL und HGBL, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und</p> <p>Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) ○ Tafasitamab + Lenalidomid <p>A.</p> <p>Stellungnahme BMS:</p> <p><i>Die Anwendung einer Stammzelltransplantation ist keine adäquate zVT für eine CAR-T-Zelltherapie</i></p> <p>Aus der Sicht von BMS entspricht die zVT des G-BA für Axicabtagen-Ciloleucel nicht länger dem Stand der klinischen Versorgung. Eine Induktion + HDCT + HSCT wird im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich in Ausnahmefällen eingesetzt, wenn die Patient:innen nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommen. Die CAR-T-Zelltherapien stellen dementsprechend den klaren Therapiestandard dar. So empfiehlt die aktuellste medizinische Leitlinie von Juli 2023, als Zweitlinientherapie eine Behandlung mit den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel [6]. Die DGHO bezeichnet bereits ebenfalls Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel als eindeutige Therapiestandards [4, 5, 7].</p> <p>Abweichend von der Benennung der zVT durch den G-BA betrachtet BMS Liso-Cel als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel.</p>	<p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium Hochdosisfähigkeit für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel die Patientengruppen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Einteilung der Patient:innen nach Hochdosisfähigkeit ist bei CAR-T-Zelltherapien nicht länger sachgerecht</i></p> <p>Der G-BA teilt das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel nach Eignung der Patient:innen für eine Hochdosistherapie ein.</p> <p>BMS weist jedoch darauf hin, dass die Therapieentscheidung zwischen den unter Fragestellung 1 aufgeführten Therapien mit kurativer Intention und den unter Fragestellung 2 aufgeführten Therapien mit palliativer Intention nicht generell nach der Eignung für eine Hochdosistherapie getroffen wird. Bei den CAR-T-Zelltherapien wird lediglich nach der Eignung für eine Therapie mit kurativer Intention differenziert, und zwar unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie.</p> <p>Die Eignung für eine Hochdosistherapie ist ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für eine Stammzelltransplantation, da Patient:innen im Vorfeld der Stammzelltransplantation eine Hochdosistherapie erhalten und entsprechend für diese geeignet sein müssen. Die Therapieentscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie richtet sich jedoch nach der Eignung für eine Therapie mit kurativer Intention, unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie. Somit können CAR-T-Zelltherapien ebenso für Patient:innen</p>	<p>entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p> <p>[...]</p> <p>a) <i>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</i></p> <p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eingesetzt werden, die nicht hochdosisfähig sind. Dies spiegelt sich im zugelassenen Anwendungsgebiet der CAR-T-Zelltherapien wider und wird in dieser Form auch in der aktuellsten medizinischen Leitlinie im vorliegenden Anwendungsgebiet abgebildet [6, 8, 9]. Dementsprechend ist mit Zulassung der CAR-T-Zelltherapien im Anwendungsgebiet eine generelle Aufteilung der Patient:innenpopulation nach der Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie nicht länger sachgerecht.</p> <p>BMS stimmt dem G-BA somit insoweit zu, als dass im übergeordneten Anwendungsgebiet eine Aufteilung der Patient:innenpopulation in zwei Subpopulationen sachgerecht ist. Die Differenzierung der beiden Patient:innenpopulationen und der jeweiligen zVT sollte sich jedoch daran orientieren, ob eine Behandlung mit Therapieoptionen mit kurativem Potenzial oder lediglich eine Behandlung mit palliativen Therapieoptionen möglich ist. Da es sich im Fall von Axicabtagen-Ciloleucel jedoch aufgrund der Eigenschaft als CAR-T-Zelltherapie um eine Therapieoption mit kurativer Intention handelt, kommt für eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel auch lediglich diejenige Patient:innenpopulation in Frage, die mit kurativer Intention</p>	<p>von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T- Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelt werden soll. Das bedeutet konkret, dass die gesamte Patient:innenpopulation im Rahmen der Fragestellung 1 abgebildet ist. Sowohl die Patient:innenpopulation als auch die zVT in Fragestellung 2 sind für Axicabtagen-Ciloleucel nicht zu berücksichtigen.</p> <p>BMS weist in diesem Zusammenhang auch auf die eigene Stellungnahme sowie die Aussagen der Fachgesellschaften in der mündlichen Anhörung vom 9. Oktober 2023 zu Liso-Cel hin, da die Differenzierung der Therapieoptionen der zVT in Therapien mit kurativem Potenzial und palliativen Therapien in vergleichbarer Indikation auch bei Liso-Cel zu berücksichtigen ist [7]. Ebenso weist BMS auch in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Patient:innen mit kurativem Therapieziel, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, immer bevorzugt eine CAR-T-Zelltherapie angeboten werden sollte und die Stammzelltransplantation keine adäquate Alternative darstellt (siehe vorherigen Abschnitt). BMS bittet entsprechend darum, die zVT für Liso-Cel zu prüfen und im Rahmen des noch ausstehenden G-BA-Beschlusses entsprechend anzupassen.</p>	<p>mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T- Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Auch das Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel wurde erst kürzlich abgeschlossen. Hier wurde ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerFO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>[...]</p>
I.39	<p>Anmerkung: Scheitern des kurativen Therapieansatzes</p> <p><i>„Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der aktuellen Therapielinie stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine Kuration in einer folgenden Therapielinie zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist.“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität - Scheitern des kurativen Therapieansatzes</u></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme BMS:</p> <p>BMS begrüßt die differenzierte Diskussion und Betrachtung des Endpunktes „Scheitern des kurativen Potenzials“ seitens des IQWiG. Wie auch in der mündlichen Anhörung zu Liso-Cel von klinischen Sachverständigen ausgeführt, ist die weitere Behandlung in der nächsten Therapielinie eine große Belastung für die Patient:innen und dessen Vermeidung höchst patientenrelevant [7]. Zudem verdeutlicht BMS, dass die Operationalisierung als ereignisfreies Überleben (EFS) ein unmittelbares Scheitern der kurativen Behandlung darstellen kann. EFS stellt im AWG einen anerkannten, zentralen und patientenrelevanten Endpunkt dar.</p>	<p>Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes näherungsweise kann der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Für die Bewertung ist potenziell der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant.</p> <p>In der Studie ZUMA-7 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod jeglicher Ursache - Krankheitsprogression - Stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung - Beginn einer neuen Lymphomtherapie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung nur für den 1. Datenschnitt vor. Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer werden für den 1. und 2. Datenschnitt vorgelegt. Mit den Daten, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, wird klargestellt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab.</p> <p>Für den Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ ging aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, ob dieser per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Gründen für die Ereignisse im Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ im Vergleichsarm gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vor. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde gemäß pharmazeutischem Unternehmer anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie aus jeglichem</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Grund nur der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis für den Endpunkt EFS gewertet. Der pharmazeutische Unternehmer definiert das EFS im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse als Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt.</p> <p>Für die Bewertung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapienansatzes werden die Auswertungen zum EFS gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt am 18.03.2021), die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung des Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis (Datenschnitt am 18.03.2021) sowie die Sensitivitätsanalysen des IQWiG zugrunde gelegt.</p> <p>Hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit der Endpunkt EFS das Scheiterns des kurativen Therapieansatzes abbilden kann, ist die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts EFS mit Unsicherheiten versehen. Vom IQWiG wurde angeführt, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm nach der Induktionstherapie eine CR oder PR erreicht hatten, unklar sei, warum sie im Anschluss keine Stammzelltransplantation erhielten. Insbesondere verblieben für das Ereignis „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Die Vertreter der klinischen Fachgesellschaften führten im Stellungnahmeverfahren dazu aus, dass bei der Entscheidung, ob nach Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation erfolgen kann, nicht nur das Erreichen von CR oder PR sondern auch der Allgemeinzustand der meist älteren und durch die toxischen Induktionstherapien sehr belasteten Patientinnen und Patienten sowie andere Laborparameter (LDH) und klinische Symptome, die nach Bildgebung auftreten können, herangezogen werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der im Vergleichsarm keine SZT bekommen hat, entspricht dem vorheriger Studien im Anwendungsgebiet (z.B. TRANSFORM Studie).</p> <p>Zur endgültigen Klärung der Frage, warum im Vergleichsarm Patientinnen und Patienten mit CR oder PR nach Induktionstherapie keine SZT erhielten, wäre eine detailliertere Auflistung der Gründe für das Scheitern dieses kurativen Ansatzes wünschenswert gewesen. Zudem ist zur umfassenderen Abbildung des Scheiterns des kurativen Ansatzes notwendig, auch das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis zu erfassen. Diese Angaben liegen nicht vor.</p> <p>Insgesamt werden somit die Ergebnisse zum EFS trotz bestehender Unsicherheiten auch vor dem Hintergrund großer Effekte in fast</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>allen vorliegenden Analysen als hinreichend aussagekräftig beurteilt, um eine Bewertung hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vorzunehmen. In diesem Fall wird zudem das Ergebnis zum Gesamtüberleben in die weitergehende Beurteilung mit einbezogen, das einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel aufzeigt. In Anbetracht der Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen wird insgesamt ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p>
I.45	<p>Anmerkung: Auswertung CAR-T-Zelltherapie charakteristischer UESI</p> <p><i>„Der pU legt für UEs, SUEs und schwere UEs Auswertungen unter Verwendung des relativen Risikos vor. Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer für die UEs fehlen jedoch (siehe Tabelle 11), wodurch unklar bleibt, ob das relative Risiko als Effektmaß geeignet ist.“</i></p> <p><i>„In der Studie ZUMA-7 wurde sowohl die Diagnose eines Zytokin-Freisetzungssyndroms als auch die zugrunde liegende Symptomatik anhand von PTs dokumentiert. Diese Erhebung erfolgte jedoch ausschließlich im Interventionsarm. Dieses Vorgehen ist nicht</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie ZUMA-7 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zum Studientag 150 oder bis zum Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst.</p> <p>Bei der vorgelegten Auswertungspopulation handelt es sich um das Safety-Analysis-Set, welches im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Hierbei gehen UE dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sachgerecht, da somit kein Vergleich zwischen Interventions- und Vergleichsarm möglich ist. Die vom pU erhobenen Daten zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.“</i></p> <p>Stellungnahme BMS:</p> <p>Die Untersuchung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) dient der Charakterisierung und Quantifizierung des Sicherheitsprofils eines neuen Arzneimittels. A priori definierte UESI sind im Rahmen der Nutzenbewertung darzustellen und für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen heranzuziehen. Aus diesem Grund hält BMS die Auswertung und Diskussion von CAR-T-Zelltherapie charakteristischen UESI im vorliegenden Anwendungsgebiet für besonders wichtig.</p> <p>Von Bedeutung ist im Kontext der CAR-T-Zelltherapie u. a. das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Im Hinblick auf eine aussagekräftige Bewertung sind bei der Auswertung folgende zwei Punkte zu beachten:</p> <p><i>Das Zytokin-Freisetzungssyndrom tritt früh nach der Infusion auf</i></p> <p>Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für die CAR-T-Zelltherapie charakteristisches UESI, das in der Regel etwa 3 Tage nach der Infusion der CAR-T-Zelltherapie auftritt. Nach etwa 7 Tagen nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Zytokin-</p>	<p>Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten, nicht in die Auswertung ein. Im Gegensatz dazu, werden im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben.</p> <p>Dies ist problematisch, da für die Nutzenbewertung Auswertungen notwendig sind, in der UE die während der vorbereitenden Prozesse und Wartezeit bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel berücksichtigt werden. Es handelt sich somit um eine unvollständige Analysepopulation.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Freisetzungssyndrom wieder ab [10]. Daher können für die Auswertung des Zytokin-Freisetzungssyndrom die Anteile der Patient:innen mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom zwischen den beiden Studienarmen verglichen werden. Eine Adjustierung der Beobachtungsdauer ist nicht notwendig. In der vorliegenden Situation stellt somit auch die Relative Ratio einen adäquaten Effektschätzer dar.</p> <p><i>Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein für die CAR-T-Zelltherapie charakteristisches UE</i></p> <p>Das Zytokin-Freisetzungssyndrom tritt als direkte Folge einer T-Zell-Expansion im Rahmen der CAR-T-Zelltherapie auf und wird nicht im Zusammenhang mit einer Stammzelltransplantation beobachtet. Es ist daher nachvollziehbar, wenn ein Zytokin-Freisetzungssyndrom ausschließlich im Interventionsarm der CAR-T-Zelltherapie berichtet wird.</p>	

Stellungnahme zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel eingesetzt werden können

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da das Anwendungsgebiet für Axicabtagen-Ciloleucel keine Angaben zur Kombination mit anderen Wirkstoffen in den benannten Indikationen enthält und andersherum keine Ausschlussgründe gemäß Fachinformation ermittelt wurden, schließt der G-BA auf eine theoretische Kombinationsmöglichkeit mit weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet („offene Kombination“).</p> <p>Vom G-BA benannte Kombinationen mit Axicabtagen-Ciloleucel umfassen konkret folgende Wirkstoffe (Handelsnamen):</p> <p>a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:</p> <p>B. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)</p> <p>C.</p> <p>b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:</p> <p>D. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)</p> <p>Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel binden mit ihrem artifiziellen chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) spezifisch an CD19- exprimierende Zellen und versetzen damit das</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Fachinformation für Yescarta; Stand: Juli 2023</p> <p>b) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunsystem in die Lage, die Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen [11, 12]. Eine Kombination zweier Therapien, die an das gleiche Antigen binden, ist nicht sinnvoll, weil das Zielantigen bereits durch die Monotherapie mit nachgewiesenem Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil adressiert wird. Zudem gibt es zu einer kombinierten Gabe zweier CAR-T-Zelltherapien keinerlei wissenschaftliche Grundlagen und diese Fragestellung wurde bzw. wird in keinen klinischen Studien untersucht. Es gilt ferner zu berücksichtigen, dass unter CAR-T-Zelltherapien Nebenwirkungen auftreten können. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination der genannten CAR-T-Zelltherapien ist nicht untersucht und ist dementsprechend als kritisch bezüglich der Therapiesicherheit einzustufen.</p> <p>Insgesamt ist der Entwurf der Festlegungen des G-BA zu potenziellen Kombinationstherapien von Liso-Cel im Anwendungsgebiet DLBCL und HGBCL nicht sachgerecht und daher ist die genannte Kombinationstherapie für Liso-Cel aus der Liste der Benennung für die Umsetzung des Kombinationsrabatts zu streichen.</p> <p>BMS geht davon aus, dass der G-BA in seinem Beschluss zu dieser Nutzenbewertung aufgrund seiner Beschlüsse zur „Ergänzung zur Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V vom 5.10.2023“ die Nennung von Liso-Cel nicht vornimmt. Eine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Kombination mit Axicabtagen-Ciloleucel besteht nicht.</p>	<p>- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Fachinformation für Yescarta; Stand: Juli 2023</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6771/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-890.pdf.
2. Chaganti S, Cwynarski K, Cunningham D, Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. (2022): Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care (SOC) Therapy in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *British Journal of Haematology*; 197(SUPPL 1):20-2.
3. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. (2023): Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*; 141(14):1675-84.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2023-B-050-z Lisocabtagen maraleucel. [Zugriff: 07.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6692/2023-06-01_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2023-B-090-z Axicabtagen-Ciloleucel. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6773/2023-07-01_Informationen-zVT_Axicabtagen-Ciloleucel_D-890.pdf.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas Version 5.2023. [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951). [Zugriff: 17.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20_D-951.pdf.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH. Co. KGaA (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: September 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Kite Pharma EU (2018): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®); Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 19.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
11. Davila ML, Brentjens R, Wang X, Rivière I, Sadelain M (2012): How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19. *Oncoimmunology*; 1(9):1577-83.

12. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I (2013): The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*; 3(4):388-98.

5.6 Stellungnahme: DAG-HSZT / DGHO / GLA

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)

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 Hochdosistherapie 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>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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 AxiceL 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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben 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 Therapie-limitierende</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>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 rezidivierten 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 rezidivierten 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 frühem 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)
<pre> graph TD HF[Hochdosisfähig] --> PRF[Primär refraktär/ frühes Rezidiv] HF --> SZ[Spätrezidiv] PRF --> CAR_T[CAR-T Zellen (Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen-Maraleucel)] SZ --> HD[Highdosistherapie mit AutoSZT] CAR_T --> CR1[CR] HD --> CR2[CR] CR1 --> NS1[Nachsorge] CR2 --> NS1 NS1 --> PR[Progress/ Refraktarität/ Rezidiv] PR --> P1[Palliation] PR --> HD2[Highdosistherapie mit AutoSZT] PR --> ALLOTX[AlloTX] PR --> CAR_T2[CAR-T Zellen] NHF[Nicht-Hochdosisfähig] --> IM[Immunochemo- therapie] IM -- oder --> POL[Polatumab + BR] POL -- oder --> TAF[Tafasitamab + Lenalidomid] POL --> CR3[CR] TAF --> CR3 CR3 --> NS2[Nachsorge] NS2 --> PR3[Progress/ Refraktarität/ Rezidiv] PR3 --> P2[Palliation] PR3 --> HD2 PR3 --> CAR_T2 </pre>	
<p>Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)</p> <p>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 zugelasener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben Lisocabtagen Maraleucel (Lisocel) ist das Axicabtagen Ciloleucel (Axicel). Beide Produkte haben sich in randomisierten Phase-3-Studien (TRANSFORM bzw. ZUMA-7) mit dem primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) bei</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>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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>[...]</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12</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>Anwendung mit Rituximab zur Remissionsinduktion vor geplanter 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>	<p>Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie ZUMA-7 für die vorliegende Bewertung zur Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie ZUMA-7 war Grundlage der Dossierbewertung des IQWiG. Zudem waren die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 Gegenstand 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>Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p><u>zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 wurde R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP mit anschließender HDCT und SZT eingesetzt. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt, wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Insgesamt wird die zweckmäßige Vergleichstherapie, die mit Änderungen für den vorliegenden Beschluss bestimmt worden ist, als umgesetzt bewertet.</p>
S. 35 - I.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 nicht sachgerecht und den Versorgungskontext nur unzureichend abbildend erachtet. Dies wird als relevante Limitation der Studie bewertet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Durchführung der Studie ZUMA-7</u></p> <p>[...]</p> <p>Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 nur die Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel Infusion erlaubt. Dieses Vorgehen in der Studie ZUMA-7 wird für die Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als akzeptabel erachtet. Die Kliniker haben in ihren</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><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 Chemoimmuntherapie 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 zulassungsrelevanten 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> <p>Schließlich dürfte der Verzicht auf eine Tumormassen-reduzierende Brückentherapie die Beurteilung des genuinen CART-Effekts eher erleichtern als erschweren.</p>	<p>Stellungnahmen erläutert, dass die Beantwortung der Frage der Brückentherapie derzeit im Fluss sei. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht auf Evidenz und bezieht sich ausschließlich auf die Drittlinientherapie. Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Daher könne der Verzicht auf eine platinbasierte Chemoimmuntherapie als Brückentherapie nicht als Abweichung vom Versorgungsstandard aufgefasst werden. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.</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>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>	
<p>S. 36 - 1.26 - ff.</p>	<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 Prüfarmes 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>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Durchführung der Studie ZUMA-7</u></p> <p>Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird¹¹. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische</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>Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel. Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.</p> <p>[...]</p>
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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer Angaben zu den Folgetherapien vor. Die eingesetzten Folgetherapien werden grundsätzlich als angemessen eingeschätzt.</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>Folgetherapien kann niemals vorausgesetzt oder überprüft werden und kann nicht Gegenstand der Nutzenbewertung vorausgehender Prüfinderventionen 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 Folgeline 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 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 erreicht²⁷. 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 Prüfindervention analoges Vorgehen einem kurativen Therapieansatz zugeführt werden konnte.</p> <p>Nichteignung der vorgelegten Daten: Scheitern des kurativen Therapieansatzes</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p> <p><u>zur Morbidität - Scheitern des kurativen Therapieansatzes</u></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes näherungsweise kann der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Für die Bewertung ist potenziell der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant.</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>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 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</p>	<p>In der Studie ZUMA-7 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod jeglicher Ursache - Krankheitsprogression - Stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung - Beginn einer neuen Lymphomtherapie <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung nur für den 1. Datenschnitt vor. Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer werden für den 1. und 2. Datenschnitt vorgelegt. Mit den Daten, die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, wird klargestellt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab.</p> <p>Für den Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ ging aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor, ob dieser per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes</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>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 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>darstellt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden Angaben zu den Gründen für die Ereignisse im Endpunkt „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ im Vergleichsarm gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmers eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vor. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde gemäß pharmazeutischem Unternehmer anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie aus jeglichem Grund nur der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis für den Endpunkt EFS gewertet. Der pharmazeutische Unternehmer definiert das EFS im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse als Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt.</p> <p>Für die Bewertung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapienansatzes werden die Auswertungen zum EFS gemäß zentraler Beurteilung (Datenschnitt am 18.03.2021), die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung des Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis (Datenschnitt am</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>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 vorliegt³⁶. 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 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</p>	<p>18.03.2021) sowie die Sensitivitätsanalysen des IQWiG zugrunde gelegt.</p> <p>Hinsichtlich der Fragestellung, inwieweit der Endpunkt EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden kann, ist die vorliegende Operationalisierung des Endpunkts EFS mit Unsicherheiten versehen. Vom IQWiG wurde angeführt, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Vergleichsarm nach der Induktionstherapie eine CR oder PR erreicht hatten, unklar sei, warum sie im Anschluss keine Stammzelltransplantation erhielten. Insbesondere verblieben für das Ereignis „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Die Vertreter der klinischen Fachgesellschaften führten im Stellungnahmeverfahren dazu aus, dass bei der Entscheidung, ob nach Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation erfolgen kann, nicht nur das Erreichen von CR oder PR sondern auch der Allgemeinzustand der meist älteren und durch die toxischen Induktionstherapien sehr belasteten Patientinnen und Patienten sowie andere Laborparameter (LDH) und klinische Symptome, die nach Bildgebung auftreten können, herangezogen werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der im</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>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 Lebensqualitätsrelevante!) 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 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</p>	<p>Vergleichsarm keine SZT bekommen hat, entspricht dem vorheriger Studien im Anwendungsgebiet (z.B. TRANSFORM Studie).</p> <p>Zur endgültigen Klärung der Frage, warum im Vergleichsarm Patientinnen und Patienten mit CR oder PR nach Induktionstherapie keine SZT erhielten, wäre eine detailliertere Auflistung der Gründe für das Scheitern dieses kurativen Ansatzes wünschenswert gewesen. Zudem ist zur umfassenderen Abbildung des Scheiterns des kurativen Ansatzes notwendig, auch das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis zu erfassen. Diese Angaben liegen nicht vor.</p> <p>Insgesamt werden somit die Ergebnisse zum EFS trotz bestehender Unsicherheiten auch vor dem Hintergrund großer Effekte in fast allen vorliegenden Analysen als hinreichend aussagekräftig beurteilt, um eine Bewertung hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vorzunehmen. In diesem Fall wird zudem das Ergebnis zum Gesamtüberleben in die weitergehende Beurteilung mit einbezogen, das einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel aufzeigt. In Anbetracht der Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen wird insgesamt ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT +</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>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>	<p>autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.</p> <p><u>zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zum 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 vor. Im Dossier wurden keine Daten zum relevanten 2. Datenschnitt vorgelegt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Auswertungen vor.</p> <p>Insgesamt bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Datenqualität und Auswertbarkeit der erhobenen patientenberichteten Endpunkte in der Studie ZUMA-7: Der Anteil fehlender Werte steigt im Studienverlauf stark an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden. Zusätzlich liegt ein hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten vor.</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 Ergebnisse zu den Endpunkten zu Symptomatik und Gesundheitszustand werden aus diesen Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Studie ZUMA-7 wurden unerwünschte Ereignisse (UE) bis zum Studientag 150 oder bis zum Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst.</p> <p>Bei der vorgelegten Auswertungspopulation handelt es sich um das Safety-Analysis-Set, welches im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Hierbei gehen UE dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten, nicht in die Auswertung ein. Im Gegensatz dazu, werden im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben.</p> <p>Dies ist problematisch, da für die Nutzenbewertung Auswertungen notwendig sind, in der UE die während der vorbereitenden Prozesse und Wartezeit bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel berücksichtigt</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>werden. Es handelt sich somit um eine unvollständige Analysepopulation.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.</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 regelhaft 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Patientengruppe b)</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der 1-armigen Studie ALYCANTE vor, in der 62 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, nach einer Erstlinientherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden Da es sich hierbei nicht um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, ist die Studie ALYCANTE nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</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>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 aus dritter oder späterer Linie zeigt solches gleichermaßen auch für Patienten, die aus Komorbiditäts- oder Gebrechlichkeitsgründen für eine autoHCT disqualifizierten ⁴⁰. 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>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</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>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 Transplant-geeigneten 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 - 1.49 -	<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 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Patientengruppe a) - Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie ZUMA-7 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.</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 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 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 (Axicel 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>	<p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wird basierend auf den Ergebnissen zu dem Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt. Das Ausmaß dieses Vorteils lässt sich aufgrund von relevanten Unsicherheiten jedoch nicht quantifizieren.</p> <p>Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte sowie des hohen differenziellen Anteils an in der Auswertung fehlender Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.</p> <p>Die vorliegenden Auswertungen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Damit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich.</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 der Gesamtbewertung wird daher für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt.</p> <p><i>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</i></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase III-Studie ZUMA-7.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.</p> <p>Limitationen ergeben sich daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, sowie Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</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 der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p><u>zu Patientengruppe b) – Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus der 1-armigen Studie ALYCANTE vor, in der 62 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, nach einer Erstlinientherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden Da es sich hierbei nicht um einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt, ist die Studie ALYCANTE nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p>Insgesamt liegen daher keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</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 Ciloleucl 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 Ciloleucl 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 maraleucl 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 tisagenlecleucl and axicabtagene ciloleucl 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 ciloleucl in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140:2248-2260.
37. Houot R, Bachy E, Cartron G et al. Axicabtagene ciloleucl 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 Ciloleucl 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.

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen: (A) Patient:innen, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und (B) Patient:innen, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen. Das IQWiG sieht für beide Teilfragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Studien (inkl. der randomisierten Studie ZUMA-7) werden als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei (A) und einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei (B).</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.8 Stellungnahme: Paul-Ehrlich-Institut

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta
Stellungnahme von	<i>Paul-Ehrlich-Institut</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Zusatznutzenbewertung des IQWiG wird auf den EPAR der EMA wie folgt verwiesen:</p> <p>„Im European Public Assessment Report (EPAR) weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) darauf hin, dass während der Studiendurchführung beispielsweise für die Biostatistikerinnen und Biostatistiker ein durchgehender Zugang zu den Studiendaten bestand und keine klar definierte Firewall etabliert wurde, die sicherstellte, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Änderungen an den Auslösern für die Analysen der Studie datengetrieben vorgenommen wurden.“</p> <p>Das Paul-Ehrlich-Institut weist darauf hin, dass diese Darstellung eine Verzerrung der durchgeführten Bewertung der Unterlagen und der abschließenden Beurteilung durch die Arzneimittelbehörden darstellt.</p> <p>Das Studienintegritätsdokument (TID) stellt klar, dass der Zugang zu den Studiendaten zwar zu jedem Zeitpunkt potentiell gegeben war, aber Variablen, die Aufschluss über die Studienmedikation erlauben könnten, nicht zugänglich waren. Das Assessment kommt zu dem Schluss (siehe EPAR Kapitel 2.5.2.), dass der Zugang zu den Daten grundsätzlich möglich, aber dennoch eingeschränkt war. Nach Auskunft des Antragstellers waren Personen, die mit der Änderung des Studienprotokolls betraut waren,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>außerdem nicht identisch zu Personen, die potentiell Zugang zu den Daten hatten. Darüber hinaus stellte der Antragsteller klar, dass keine Analysen zur Wirksamkeit vor der eigentlichen Primäranalyse durchgeführt wurden, und dass Entscheidungen zu Protokolländerungen nicht auf Basis der erhobenen Daten getroffen wurden. Obwohl dies nicht final ausgeschlossen werden konnte, kommt die Bewertung zu dem Schluss, dass in Anbetracht der sehr überzeugenden Ergebnisse aus einer randomisierten, kontrollierten klinischen Prüfung der Einfluss möglicher datengetriebener Veränderungen zu vernachlässigen ist. Der Effekt der Behandlung ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts somit mit ausreichender Sicherheit nachgewiesen. Letztlich wurde auf der Basis dieser randomisierten klinischen Prüfung die Zulassung der neuen Indikation empfohlen.</p> <p>Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass das Verzerrungspotenzial die vorliegenden Daten der randomisierten klinischen Prüfung so hoch ist, dass die Daten insgesamt nicht interpretierbar sind, kann nicht nachvollzogen werden. Klinische Prüfungen in einem komplexen therapeutischen Feld wie der Hämato-Onkologie mit sehr unterschiedlichen Armen können nicht komplett verblindet werden und diesbezügliche Unsicherheiten sollten im Kontext der Ergebnisse interpretiert werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Axicabtagen-Ciloleucel

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. November 2023
von 10.00 Uhr bis 11.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dr. Prasad

Frau Richter

Herr Dr. Neumann

Herr Dr. Welte

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Dreyling

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)**:

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Gossens

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Pedretti

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH**:

Frau Helf

Herr Poker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH**:

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Eggebrecht

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen dreimal mit Axicabtagen-Ciloleucel. Die erste Anhörung ist ein neues Anwendungsgebiet, Zweitlinie, Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und hochmalignem B-Zell-Lymphom, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, zu dem Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GLA, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, das Paul-Ehrlich-Institut und als weitere pharmazeutische Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH und Roche Pharma GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten anwesend sein Frau Dr. Prasad, Frau Richter, Herr Dr. Neumann und Herr Dr. Welte, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Dreyling – er fehlt –, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Dreger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Chapuy – er fehlt, er hat auch keine Offenlegungserklärung abgegeben – und Herr Professor Dr. Lenz, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Gossens, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Möhlenbrink und Frau Pedretti, für Galapagos Biopharma Germany Frau Helf und Herr Poker, für Roche Pharma Herr Dr. Buhck und Herr Dr. Eggebrecht und für den vfa Herr Bussiliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? Machen Sie das, Herr Welte?

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ja, ich mache das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal einen schönen guten Morgen aus dem Süden der Republik. Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung zu den Nutzenbewertungen von Axicabtagen-Ciloleucel, im Folgenden als AxiCel abgekürzt, nehmen zu dürfen. Um den drei Indikationen gerecht zu werden, werden wir Ihnen mit unterschiedlichen Teams Rede und Antwort stehen. Für die Secondline DLBCL und HGBL, das heißt für das Anwendungsgebiet diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom nach einer Vortherapie, Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten oder refraktär, haben wir folgendes Team: PD Dr. Frank Neumann, Leiter der globalen klinischen Forschung, dessen Team für die ZUMA-7-Studie maßgeblich verantwortlich zeichnet. Er ist gestern extra aus San Francisco nach Deutschland gekommen, damit er an dieser Anhörung teilnehmen kann. Zweitens. Dr. Vidya Prasad, die für die Dossiererstellung zuständig war, und Swantje Richter aus der Biostatistik. Mein Name ist Robert Welte, und ich leite den Bereich Market Access bei Gilead Sciences Deutschland.

Nun zur untersuchten Technologie: AxiCel ist eine Sprunginnovation, die zu einem Paradigmenwechsel in dieser Indikation führt. Die erfolgreiche Durchführung einer randomisierten klinischen Studie ist bei Sprunginnovationen, vor allem im Bereich der Orphans, sehr schwierig; denn ein Großteil der Patienten im Vergleichsarm wird nach dem Scheitern der Vergleichstherapie ebenfalls die Sprunginnovation erhalten. Dies führt zu massiven Verzerrungen vieler Endpunkte, vor allem des Gesamtüberlebens, im Folgenden als OS abgekürzt. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten ZUMA-7-Studie herausragend, in der AxiCel mit dem Therapiestandard verglichen wurde; das heißt, mit Induktionstherapie, Hochdosis-Chemotherapie mit folgender Stammzelltherapie.

Für AxiCel versus Therapiestandard liegt das ITT-basierte Hazard Ratio für OS bei 0,726 mit einem 95 Prozent-Konfidenzintervall von 0,540 bis 0,977 und dies, obwohl 57 Prozent der Patienten im Vergleichsarm bei Therapieversagen eine CAR-T-Zelltherapie als Folgetherapie bekamen. Der Overall-Survival-Effekt von AxiCel muss somit sehr ausgeprägt sein. Typischerweise sieht man in derartigen Situationen keinen OS Effekt bei Anwendung des ITT-Prinzips. Aufgrund der hohen Anzahl von Therapiewechslern ist es eindeutig, dass der wahre Wert der Hazard Ratio für OS noch deutlich besser als die genannten 0,726 ist und das obere Ende des 95 Prozent-Konfidenzintervalls deutlich niedriger liegt.

Da es bei der Studienplanung absehbar war, dass viele Patienten im Vergleichsarm nach dem Scheitern des Therapieansatzes ebenfalls eine CAR-T-Zelltherapie bekommen würden, wurde eine Korrekturmethode im Studienplan präspezifiziert. Unter Verwendung der Rank Preserving Structural Failure Time-Methode, abgekürzt RPSFT, wurde für den Behandlungswechsel korrigiert. Die RPSFT-Methode ist international anerkannt, und die korrigierten OS-Schätzer wurden von verschiedenen HTA-Organisationen berücksichtigt, so zum Beispiel in Europa von der DMC in Dänemark, der NOMA in Norwegen und NICE im Vereinigten Königreich. Diese Methode führt zu einem korrigierten OS HR von 0,608 mit einem 95 Prozent-Konfidenzintervall von 0,449 bis 0,824.

Aus unserer Sicht sollten diese korrigierten HR-Schätzer unbedingt in die deutsche Nutzbewertung einfließen. Aufgrund vermeintlicher Datenmängel wurde die Studie ZUMA-7 vom IQWiG im Rahmen der Nutzbewertung nicht berücksichtigt. Aus Sicht von Gilead konnten mit der schriftlichen Stellungnahme die IQWiG-Kritikpunkte ausgeräumt werden. So wurden aus unserer Sicht zum Beispiel alle fehlenden Daten nachgereicht. Herr Professor Hecken, wäre es in Ordnung, wenn Herr Dr. Frank Neumann nun zu den spezifischen Fragestellungen zu ZUMA-7 weiter ausführt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das soll er tun. Bitte.

Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences): Schönen guten Morgen! Vielen Dank, dass Sie mir die Gelegenheit geben, ins schöne Deutschland zu kommen. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Frank Neumann, ich bin Hämatologe und Onkologe und Leiter der klinischen Forschung bei Kite. Bitte erlauben Sie mir, zu folgenden Punkten gesondert Stellung zu nehmen: Erstens, die infrage gestellte Integrität unserer ZUMA-7-Studie und zweitens, die Bedeutung des EFS-Endpunktes.

Zu Punkt eins: Die ZUMA-7-Studie ist die erste Studie seit fast 30 Jahren, die in dieser Indikation einen Überlebensvorteil gegenüber dem Therapiestandard zeigt. Patienten, die mit AxiCel behandelt wurden, leben länger. Die Studie und ihre Ergebnisse wurden auf multiplen Fachkongressen wie auch in den Fachmedien hinsichtlich ihres immensen Wertes für Patienten detailliert diskutiert und hochgelobt. Auf ihr fußt die Zulassung von AxiCel für die Secondline. Durch die Aufnahme in die Leitlinien wurde ein Paradigmenwechsel in dieser Indikation maßgeblich vorangetrieben. Die ZUMA-7-Studie wurde nach den höchsten internationalen Standards und in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden EMA und FDA konzipiert und durchgeführt – inklusive Zustimmung zum Studienprotokoll. Sie unterlag einem

sogenannten SPA-Agreement, und das erfordert, wie Sie wissen, eine genaue Absprache mit der FDA und die genaueste Einhaltung der Studienbedingungen.

Die im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses gestellten Fragen in Bezug auf die Studiendurchführung sind gegenüber der Zulassungsbehörde EMA ausführlich beantwortet worden. Die erteilte positive Meinung und die darauf erfolgte Zulassung von AxiCel durch die zuständigen Zulassungsbehörden bestätigen unseres Erachtens vollumfänglich die Integrität der Studie. Wir können die Studienintegrität selbstverständlich auch bestätigen. Keine Bedenken gegenüber der Studiendurchführung oder der Auswertung hatten des Weiteren andere Zulassungsbehörden wie zum Beispiel die amerikanische FDA und die japanische Zulassungsbehörde PMDA, andere Gesundheitsorganisationen wie zum Beispiel die Dänemarks, Frankreichs, Italiens, Kanadas, Norwegens und des Vereinigten Königreichs und drittens die Peer-Reviewer und Editoren des *New England Journal of Medicine*, in dem die Studie mehrfach publiziert wurde.

Deshalb waren wir in der Tat über die Schlussfolgerung des IQWiG sehr überrascht, dass Unsicherheiten bei der Studiendurchführung bestanden hätten. Wie eben dargestellt, ist das IQWiG die einzige uns bekannte Institution, die diese Schlussfolgerung gezogen hat – eine Einschätzung, die in deutlichem Gegensatz zu allen anderen Gesundheitsbehörden, Fachjournalen und ärztlichen Experten steht und potenziell unseres Achtens verheerende negative Folgerungen für Patienten nach sich ziehen könnte. Ich möchte nochmals betonen, dass wir über eine medizinische Sprunginnovation sprechen, die das Überleben unserer Patienten gegenüber dem Therapiestandard zum ersten Mal seit fast 30 Jahren signifikant verlängert.

Hinsichtlich des zweiten Punktes möchte ich folgende Bemerkung machen: Bei der Planung der ZUMA-7-Studie wurde EFS als primärer Endpunkt definiert. Die danach geplante Studie TRANSFORM, die vor kurzem hier besprochen wurde, nutzte ebenfalls EFS als primären Endpunkt. Die Operationalisierung des Endpunktes EFS unterscheidet sich etwas zwischen den Studien. In ZUMA-7 wurden alle neuen antineoplastischen Therapien berücksichtigt, in TRANSFORM, dagegen nur jene aufgrund von Wirksamkeitsbedenken. In ZUMA-7 wurde das Therapieansprechen zum Tag 150 berücksichtigt, in TRANSFORM dagegen Woche 9 nach der Randomisierung.

Zu Punkt 1: Basierend auf meiner eigenen Erfahrung und dem Austausch mit zahlreichen klinischen Kollegen gehen wir davon aus, dass jegliche neue antineoplastische Therapie eindeutig klinisch und vor allem patientenrelevant ist. Sie bedeutet das Scheitern der jetzigen Therapie und muss daher als Ereignis gewertet werden. Im Therapiestandardarm führt sie dazu, dass eine Hochdosis-Chemotherapie und anschließende Stammzelltransplantation nicht mehr möglich ist. Darüber hinaus haben wir eine zusätzliche Analyse durchgeführt, bei der nur antineoplastische Therapien aufgrund von Wirksamkeitsbedenken eingeschlossen wurden. Das entsprechende EFS ist noch eindeutiger zugunsten von AxiCel als das ursprüngliche EFS. Das Hazard Ratio liegt nun bei 0,404. Das entsprechende 95 Prozent-Konfidenzintervall geht von 0,311 bis 0,555.

Zu Punkt 2: Wir sind davon überzeugt, dass eine längere Beobachtung hier besser geeignet ist. Trotzdem haben wir im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens noch das Ansprechen zum Tag 50 hinzugefügt. Aus unserer Sicht sollte deshalb das EFS aus ZUMA-7 ebenfalls als patientenrelevanter Endpunkt bzw. analog zur IQWiG-Bewertung von TRANSFORM als Scheitern des kurativen Therapieansatzes betrachtet werden. Lassen Sie mich bitte nochmals betonen, dass in ZUMA-7 das EFS hochsignifikant zugunsten von AxiCel war, ebenso wie sich das PFS, die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens, erfasst durch ORR und CR, fast verdoppelt hat. Auch die Lebensqualität wird durch AxiCel im Vergleich zum Therapiestandard nicht beeinträchtigt.

In der Gesamtschau zeigt die ZUMA-7-Studie eindrucksvoll, dass AxiCel in der Zweitlinientherapie des DLBCL und HGBL die eindeutig bessere Behandlungsoption für

Patienten darstellt. Wir sind davon überzeugt, dass die Studienintegrität absolut gewährleistet war. Aus unserer Sicht sprechen die Ergebnisse der ZUMA-7-Studie für sich. AxiCel hat für Patienten mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen, die Patienten leben länger. – Hiermit möchte ich schließen und freue mich nun auf die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Meine ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker. Zum einen haben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf den ungeklärten Stellenwert der Brückentherapie vor einer CAR-T-Zelltherapie hingewiesen. Können Sie uns hier vielleicht ein Stück weit mitnehmen und genauer erläutern, welche Bedeutung ein Verzicht bzw. der Einsatz eines chemotherapeutischen Bridgings vor einer CAR-T-Zelltherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet hat und wie sich dann ganz konkret die Therapieentscheidung im deutschen Versorgungskontext darstellt? Das ist, glaube ich, ganz elementar, und damit im Zusammenhang: Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die auf der Basis des Solistenurteils BSG 22. Februar festgelegte zVT aus medizinischen und pharmakologischen Gründen kritisiert. Sie sagen, sie sei ungeeignet. Deshalb in dem Zusammenhang die Frage: Welche Behandlungsoptionen sehen Sie im deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard an? Welche Evidenz gibt es für die aus Ihrer Sicht den Therapiestandard darstellende Behandlungsoption? – Das wären die beiden Fragen, die wir an den Anfang stellen sollten. Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Vielen Dank, Herr Hecken. Zur zweiten Frage, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, haben wir schon sehr ausführlich, auch mündlich, im Liso-Cel-Verfahren Stellung genommen. Es ist so, um das noch einmal kurz zusammenzufassen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir brauchen das für das Protokoll, Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Dann spreche ich gerne zum Protokoll, dass dieses hier zunächst definierte oder vorgegebene Protokoll MINE keinerlei praktische Verwendung findet. Es gibt auch nur sehr sparsame Evidenz dafür, dass das in diesem Zusammenhang überhaupt zweckmäßig sein könnte. Die rührt eigentlich aus den Neunzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts, als wir noch ganz andere Therapieverfahren hatten. Sie wird noch verwendet, um nachher ein platinhaltiges Konsolidierungsmoment zu erfahren. Sie hat also überhaupt keinerlei praktische Bewandnis, wohingegen die in der PARMA-Studie und vorher schon etablierten platinhaltigen Salvage-Chemotherapien und später Chemoimmuntherapien das sind, was in Deutschland und auch außerhalb seit Jahrzehnten als Standard in diesen Indikationen immer verwendet wurde. Deshalb wurde es in den drei Zulassungsstudien so definiert und eingesetzt. Es gibt eigentlich kein Vertun, dass nur die auf praktischer und Studienevidenz-basierter Begründung die zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann.

Zweite Sache, Brückentherapie: Die Brückentherapie ist nach wie vor eine nicht ganz geklärte Intervention, die unter bestimmten Bedingungen sicher sehr sinnvoll ist. Immer dann, wenn der Patient sozusagen sehr schwer von dem Tumor in Beschlag genommen wird, sprich: Symptome da sind, rasch wachsendes Tumorwachstum da ist, was unter Umständen die Situation während der Zeit, die für das Vorbereiten der Leukapherese und für die Produktion des CAR-T-Zellkonstrukts verwendet wird – dass diese Zeit unter Umständen zu lang ist, um den Patienten untherapiert zu lassen. Nun ist der Verlauf nicht immer so. Je nachdem, wie schnell diese Zeit überwunden werden kann, kann es unter Umständen günstiger sein, auf diese Therapie zu verzichten, weil sie Nebenwirkungen haben kann, weil sie meistens nicht wirkt und daher eher Toxizität als Benefit bringt und die Voraussetzungen eher verschlechtert als verbessert. Es ist insgesamt eine ungeklärte Geschichte, die in verschiedenen Situationen dennoch gerne angewandt wird, um den Patienten zu stabilisieren.

Aber letztlich ist das, was in der S3-Leitlinie, die vom IQWiG zitiert wurde, festgehalten ist, nur eine Expertenmeinung aus der dritten Linie, während wir es hier in der zweiten Linie mit einem

randomisierten Trial zu tun haben, der für sich eigentlich standarddefinierend ist. Wenn hier gezeigt wird, dass es ohne Brückentherapie zu den guten Überlebensdaten und Krankheitskontrolldaten kommt, zeigt das, dass die Effektivität der Intervention – das ist nur die CAR-T-Zelltherapie – eher besser als schlechter ist. Dieses Argument kann eigentlich nicht dazu herangezogen werden, die Studie insgesamt zu diskreditieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Lenz, danach eine Nachfrage von Frau Müller und Herrn Kranz. Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Vielleicht noch als Nachtrag: Standardtherapie, um mit Frage 2 zu beginnen, ist klar für die jüngeren transplantablen Patienten die platinhaltige Chemotherapie und autologe Transplantation. Das ist weltweiter international akzeptierter Standard. Vor den randomisierten Studien und auch in den Systemen, in denen die CARs nicht verfügbar sind, ist das weiterhin der Standard. Insofern ist das ganz klar.

Zweite Frage, Bridging: Um vielleicht etwas detaillierter zu antworten: Ich glaube, es ist völlig unklar, ob wir in der zweiten Linie ein Bridging brauchen oder ob das Cortison ausreichend ist. Ich glaube, als Evidenz ist auch die BELINDA-Studie zu ziehen, eine Phase-III-Studie, die von Novartis mit einer anderen T-Zell-Konstruktion, dem Tisa-Cel, durchgeführt wurde. Dort wurde sehr viel gebridgt, und diese Studie ist negativ, was zumindest eine lange Anwendung der Bridging-Therapie infrage stellt. Insofern kennt heute wirklich niemand den genauen Stellenwert der Bridging-Therapie. Das Kurative, das wir durch die CAR-T-Zellen in der Zweitlinie sehen, kommt sicherlich nicht durch die Bridging-Therapie, das wissen wir, sondern das kommt durch die konsolidierende CAR-T-Zelltherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt Frau Müller, KBV, zur zVT, dann Herr Kranz vom IQWiG zur Bridging-Therapie. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Zur Bridging-Therapie haben wir schon sehr ausführlich ausgeführt. Ich habe mitgenommen, dass der Stellenwert von Bridging-Therapien trotz der S3-Leitlinien-Empfehlung unklar ist, dass Kortikoide möglicherweise reichen, dass die dort empfohlenen Chemoimmuntherapien nicht zwingend gegeben werden müssen und dass es sozusagen trotz der Empfehlung eine offene Frage wäre. Es wäre schön, wenn das für uns in der S3-Leitlinie angepasst werden würde. Wir müssen uns daran orientieren.

Ich habe noch eine andere Frage zu den Komparatoren, die in der ZUMA-7-Studie verwendet wurden, und zwar hatten wir hier neben R-DHAP, RICE und R-GDP noch die Kombination mit Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und entweder Cis- oder Oxaliplatin, das R-ESHAP-Schema. Wie sehen Sie da den Stellenwert in der Induktionstherapie und auch im Vergleich zu den eben genannten Kombinationen? Vielleicht kann der pU dazu auch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich zuerst Herrn Lenz, dann Herrn Dreger und danach den pU.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Das R-ESHAP wird in Deutschland praktisch nicht durchgeführt. Es ist in Deutschland sicher kein Standard, wird in anderen europäischen Ländern, Spanien, Portugal sehr häufig eingesetzt. Man weiß zum Teil durch randomisierte Studien, dass DHAP, ICE, GDP letztendlich in ihrer Wirksamkeit völlig identisch sind. Es gibt zwei randomisierte Phase-III-Studien, die das getestet haben, einerseits DHAP gegen ICE und eine Studie DHAP gegen GDP. Die waren alle von der Wirksamkeit gleichwertig. Das GDP ist wahrscheinlich die bestverträgliche platinhaltige Chemotherapie. Das R-ESHAP wird international eingesetzt, spielt aber in Deutschland keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Viel habe ich nicht hinzuzufügen. Das sind von der Struktur her alles sehr ähnliche Therapien mit nur geringen Abweichungen in der Zusammensetzung. Die Basis, sowohl bei R-ESHAP als auch bei DHAP ist Platin- und Hochdosis-ARAC plus

Rituximab. Insgesamt gibt es keine vergleichenden Studien, dass das einen Unterschied machen sollte. Herr Lenz hat es schon erwähnt, man hat in diversen, auch großen Studien andere Regime direkt gegeneinander verglichen, ohne irgendwelche Unterschiede zu sehen. Deshalb halte ich das, was da vielleicht an Unsicherheiten hereinkommt, für unerheblich. Ich weiß nicht, wie viele Patienten überhaupt ESHAP in ZUMA-7 bekommen haben. Das müsste ich nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Hat der pU dazu Anmerkungen, weil Frau Müller Sie auch angesprochen hat?

Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences): Frau Müller, das ist eine exzellente Frage. Ich kann dem sachlich wenig hinzufügen, außer dass das letztlich der Tatsache Tribut zollt, dass es eine globale internationale Studie gewesen ist und wir selbstverständlich auf unsere Fahne geschrieben haben, die CAR-T-Zelltherapie und das Versprechen der potenziellen exzellenten Ansprechraten in die Welt zu bringen. Wir haben unsere Berater inklusive der anwesenden Behörden in dieses Schema inkludiert, um sozusagen Patienten in die Situationen zu adressieren, die außerhalb von Deutschland stattfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, sie ist beantwortet. Aber Professor Dreger, ich habe es gerade nicht auf dem Schirm. Wie viele waren das, die dieses Schema in der Studie bekommen haben? Das hatte er gerade gefragt. Vielleicht können Sie das noch kurz ergänzen? Das wäre hilfreich.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Wir haben leider technische Probleme, wie Sie mitbekommen haben. Wir sitzen vor einem Rechner, was soll's. Wir wissen auf jeden Fall, dass es sich um sehr wenige Patienten handelt, und zwar nur 3 Prozent. Das sind fünf Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Jetzt Herr Kranz zur Brückentherapie. – Für das Protokoll: Herr Welte sagte 3 Prozent, 5 Patienten. – Herr Kranz, bitte.

Herr Kranz (IQWiG): Es ist gerade angeklungen, in der Studie ZUMA-7 waren ausschließlich Kortikosteroide als Brückentherapie für die Patientinnen und Patienten mit hoher Tumorlast erlaubt. In der mündlichen Anhörung zu Lisocabtagen, die dieses Jahr im Februar stattfand, hat Herr Dr. Glass von der DAG ausgeführt, dass die ZUMA-Studien in der zweiten und dritten Therapielinie seiner Meinung nach in einem etwas artifiziellen Umfeld durchgeführt wurden, und er hat die Validität der Studien mit einem Fragezeichen versehen. Weiter hat er ausgeführt, dass es ein großer Vorteil sei, dass Lisocabtagen in einem Setting untersucht wurde, das wir als Kliniker alle als unproblematisch empfunden haben, also unter Einsatz von Chemotherapien als Bridging-Therapie. In der Stellungnahme der DGHO gemeinsam mit der DAG usw. beschreiben Sie hingegen, dass der Verzicht auf Brückentherapien ein Qualitätsmerkmal der Studie ZUMA-7 sei. Das hat uns etwas erstaunt, weil das im krassen Gegensatz zu dem steht, was Sie in der mündlichen Anhörung ausgeführt haben. Daher wollte ich noch einmal nachfragen: Verzichten Sie im Versorgungsalltag ebenfalls regelhaft auf Brückentherapien oder setzen Sie ausschließlich Kortikosteroide ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das hängt immer von der klinischen Situation ab. Wir haben Patienten, die so stabil sind, dass kein unmittelbarer Handlungsbedarf besteht oder die mit wenig intensiven Bridging-Regimes auch gut hinkommen. Geringe Bridging-Intensität heißt geringe Toxizität. Es gibt Patienten – im Versorgungsalltag kann ich aus der zweiten Linie schon etwas überblicken –, bei denen unmittelbarer Handlungsbedarf besteht, und die bekommen eine Bridging-Therapie, die wir an die Notwendigkeiten anpassen, wobei wir versuchen, möglichst gering toxische Therapien einzusetzen. Aber was am Ende tatsächlich das sinnvollste Vorgehen ist, kann man aus diesen praktischen Erfahrungen nicht herausdestillieren. Was wir wissen, ist, dass dieser Ansatz in der ZUMA-7-Studie sehr erfolgreich war. Wir wissen, dass in der TRANSFORM-Studie ein Teil der Patienten Bridging

bekommen hat. Das waren sicher nicht die besten Patienten. Am Ende gab es aber keinen Unterschied im Outcome in der TRANSFORM-Studie zwischen den Patienten, die ein Bridging bekommen und vielleicht nicht darauf angesprochen oder zumindest nicht ausreichend angesprochen haben, und den Patienten, die kein Bridging bekommen haben. Das ist ungeklärt, und ich sage es noch einmal: Letztlich kann man daraus, dass das in der ZUMA-7-Studie nicht erlaubt war, sicher nicht schlussfolgern, dass die ganze Studie völlig am Behandlungsalltag vorbeigeht. Das kann man sicher nicht tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt haben ich Herrn Professor Lenz, dann den pU. Danach hat Frau Müller eine Nachfrage zur Brückentherapie. Anschließend werde ich beim IQWiG nachfragen, und dann geht es weiter zur GKV. Bitte schön, Herr Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich denke, es ist immer schwierig, die Meinung anderer Experten zu kommentieren. Es ist aber so, dass sich auch die Behandlung von Patientinnen und Patienten entwickelt. Früher waren wir immer der Meinung, klar, wir müssen das Lymphom irgendwie so klein wie möglich machen und setzen dafür alles ein, was wir haben. Aber in der Realität ist es so: Wenn Sie eine platinhaltige Chemotherapie wie DHAP, ICE oder GDP einsetzen, ist das Ansprechen unter 50 Prozent. Die Chance ist geringer, dass diese Patientinnen und Patienten nicht ansprechen, als dass sie ansprechen. Insofern sind die Fragen einerseits persönlich, dass man eine persönliche Einschätzung hat. Meine Herangehensweise, die ich hier in Münster durchführe, hat sich geändert, dass wir möglichst nicht mehr bridgen, wenn sich das irgendwie verhindern lässt. Insofern stellt die ZUMA-7 sehr wohl Stand November 2023 aus meiner Sicht eine klinische Realität dar.

Zweitens. Wenn man jetzt darüber redet und Studien vergleicht und sagt, die eine Studie ist vielleicht valider als die andere, würde ich sagen, dann kann man sich die EFS-Kurven anschauen, und die sehen in der ZUMA-7- wie in der TRANSFORM-Studie sehr ähnlich aus. Wenn man dann noch eine dritte Studie, die CORAL-Studie dazu nimmt, die einmal die Wertigkeit der autologen Transplantation untersucht hat, wenn man sich dort die Patienten – gleiches Kollektiv, frühes Rezidiv oder refraktär – anschaut, dann spiegeln diese Kurven auch die ZUMA-7-Kurven wider. Aus diesem Grund bin ich der Meinung, dass die ZUMA-7 sehr wohl die Realität darstellt. Wie gesagt, man kann sich die EFS-Kurven der Patientinnen und Patienten anschauen, die im Standardarm behandelt wurden, und das validiert dann aus meiner Sicht klar die Ergebnisse im CAR-T-Zell-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt der pU noch einmal.

Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences): Vielen Dank für die gute Frage. Ich würde gerne noch drei Punkte hinzufügen. Die Tatsache, dass wir keine Bridging-Therapie erlaubt hatten, ist auch darin begründet, dass wir den kompletten und reinen Therapieeffekt der CAR-T-Zelltherapie beurteilen wollten. Zum anderen, wenn Sie sich die Profile unserer Patienten anschauen, fanden wir zumindest keinen Hinweis darauf, dass diese Patienten in irgendeiner Weise eine bessere Prognose hatten, sondern im Gegenteil, schlechte Prognosepatienten, multiple Vortherapien darstellen. Was wir drittens erwähnen wollen, ist, dass wir bei unserem Herstellungsprozess ungefähr 97 bis 98 Prozent Successrate haben, die sogenannte Vein-to-Vein-Time relativ kurz ist, ich glaube, im CSA mit 27 Tagen aufgeführt, sodass wir selbstverständlich den Ärzten das Urteil überlassen und uns darauf verlassen haben, ob die Patienten alleine durch eine Cortisontherapie bis hin zur CAR gebracht werden können. Aber wir sind nicht der Ansicht, dass hier den Patienten Schaden zugefügt wäre oder dass die Studie in ihrer Auswertbarkeit eingeschränkt worden sei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neumann. Jetzt Rückfrage an Herrn Kranz: Bemerkung oder Zwischeneinwurf oder Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Kranz (IQWiG): Nein, ich glaube, das ist so weit beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Frau Wernecke auch zum Bridging und dann Frau Müller.

Frau Wernecke: Unsere Frage hat sich eigentlich erledigt. Sie ging in die ähnliche Richtung wie die von Herrn Kranz. Wir steckten im selben Dilemma. Das hat sich jetzt erübrigt. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich denke, viel ist jetzt geklärt worden. Ich habe mitgenommen, dass die Bridging-Therapie zur Frühzeit der CAR-T-Zellen sozusagen – sie fällt nur an, wenn man Wartezeit hat – nur bei den CAR-T-Zellen zur Symptomkontrolle benutzt wurde und dass Sie jetzt wissen, dass sie meistens nicht oder nicht gut wirkt. Selbst wenn sie wirken würde, also wenn sie einen Benefit zeigen würde, dass sie die Zeit überbrückt, wenn man, nehmen wir einmal an, unter dieser Annahme, Kortikoide reichen nicht und man bräuchte Chemoimmuntherapien, dann würde sich das zeigen. Sie hatten darauf hingewiesen, dass man hier positive Ergebnisse hat. Gerade hier würde sich das zeigen, weil im Prinzip die Wirksamkeit im Endeffekt bei OS und EFS dann doch im CAR-T-Zell-Arm unter der Annahme geringer wäre, dass das Bridging im Endeffekt für den Krankheitsverlauf insgesamt etwas bringt und nicht nur zur Symptomkontrolle. Habe ich das richtig verstanden – Ihren Bezug auf die Ergebnisse dieser Studie und dass Sie jetzt sozusagen sehr viel zurückhaltender wären, überhaupt Bridging-Therapien einzusetzen? Oder war das jetzt zu kompliziert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es war etwas kompliziert, aber dafür haben wir Professoren.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich würde sagen, wenn möglich verzichten wir auf die Bridging-Therapie. Sie fragen persönlich, wie wir das machen. Das ist meine persönliche Herangehensweise. Wenn möglich, verzichte ich auf die Bridging-Therapie. Was das kurative Potenzial hat, ist nicht die Chemotherapie oder was auch immer Sie als Bridging einsetzen, sondern die CAR-T-Zelltherapien, und ich versuche, möglichst zügig in die CAR-T-Zelltherapie zu gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Dass die Bridging-Therapie den Therapieerfolg nennenswert beeinflusst, kann man sicher verneinen. Dafür ist ganz wesentlich die CAR-T-Zelltherapie entscheidend. Von der Bridging-Therapie kann man per se sicher keinerlei kurative Effekte erwarten. Die hat da ihren Stellenwert, wo wir Probleme erwarten, den Patienten überhaupt einigermaßen gut beieinander zur CAR-T-Zelltherapie zu bekommen. Das sind die Situationen, in denen wir die Bridging-Therapie dem Patienten mit Augenmaß zukommen lassen. Augenmaß heißt, dass wir ihm nicht mehr an Toxizität zumuten als das, was wir uns an Effekten erhoffen, und das, was wir glauben, was er noch gut tolerieren kann. Der Einfluss auf das Endergebnis der ganzen Prozedur der Bridging-Therapie ist sicher eher gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Müller noch einmal.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt mitgenommen, dass der neue Standard doch ist, eher etwas zurückhaltender zu sein, und dass Sie keine Verzerrung bezüglich der Wirksamkeit erwarten würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Fragen bitte. – Herr Kranz vom IQWiG noch einmal.

Herr Kranz (IQWiG): Im Eingangsstatement des pU sind einige Dinge aufgeworfen worden. Ich würde gerne ein, zwei Dinge dazu klarstellen. Zum einen möchte ich darauf hinweisen, dass wir hier eigentlich mit einem inhaltlich unvollständigen Dossier arbeiten mussten. Wir haben die Studie ZUMA-7 trotzdem für die Bewertung herangezogen, in die Bewertung

eingeschlossen. Außerdem war es so, dass die vorgelegten Daten nicht entsprechend der Dossievorlage aufbereitet waren. Auch die FAQs des G-BA wurden nicht berücksichtigt. Außerdem haben wir neben der unzureichenden Aufbereitung der Daten schwerwiegende Probleme in der Studiendurchführung, der Endpunkt-Operationalisierung und der Datenqualität festgestellt, sodass wir letztlich keinen Zusatznutzen auf Basis der Studie ZUMA-7 ableiten konnten. Wir haben alle diese Punkte ausführlich in der Dossierbewertung erläutert, und fast nichts davon wurde letztendlich in der Stellungnahme des pU adressiert.

Ich möchte auch auf den Punkt der Studienintegrität eingehen. Die EMA hat letztendlich diesen Punkt im EPAR aufgemacht. Diesen haben wir aufgegriffen, und im Nachhinein lässt sich so eine Problematik hinsichtlich der Studiendurchführung, der Studienintegrität schlicht nicht mehr ausräumen. Das führt deshalb zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Ich habe jetzt eine Frage an den pU zu dem maßgeblichen Endpunkt, dem EFS: Der kombinierte Endpunkt EFS soll hier das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden. Wir bezweifeln, dass das in der vorliegenden Operationalisierung aufgrund der Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie tatsächlich der Fall ist.

In der Studie ZUMA-7 ergibt sich der Effekt zugunsten von Axicabtagen in der zentralen verblindeten Auswertung im EFS fast ausschließlich durch Unterschiede. In dieser Komponente sind dabei 11 Ereignisse im Interventionsarm gegenüber 63 Ereignissen im Vergleichsarm. Darauf basiert letztendlich der Unterschied im EFS. Die Kliniker sind in ihrer Stellungnahme davon ausgegangen, dass sich hinter dieser Komponente maßgeblich diejenigen Patientinnen und Patienten verbergen, die nach zwei bis drei Induktionszyklen – in der Studie war das ungefähr Tag 50 – nur eine stabile Erkrankung erreichen. Für diese ist der kurative Therapieansatz gescheitert, da die Stammzelltransplantation schlicht keine Aussicht auf Erfolg hat. Damit stimmen wir grundsätzlich überein.

Aus der Stellungnahme des pU ergibt sich aber nun, dass im Vergleichsarm nach zwei bis drei Induktionszyklen, also Tag 50, nur 26 Patientinnen und Patienten eine stabile Erkrankung aufwiesen. Das heißt, die stabile Erkrankung nach zwei bis drei Induktionszyklen erklärt bei Weitem nicht die 63 Ereignisse in der Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie. Die Frage ist also: Wieso wurde bei 37 Patientinnen und Patienten ohne Progress oder stabile Erkrankung nach zwei bis drei Induktionszyklen eine neue Lymphomtherapie begonnen? Warum wurde da nicht weiter fortgeführt oder mit der Stammzelltransplantation vorangegangen? In Ihrer Stellungnahme machen Sie dazu nur teilweise Angaben. Also: Wieso wurde bei diesen 37 Patientinnen und Patienten eine neue Lymphomtherapie begonnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. Wer möchte vom pU etwas dazu sagen?

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ich würde vielleicht kurz beginnen. Ich glaube, wir haben hier hinsichtlich dessen, was wir eingereicht haben, einen Dissens. Der erste Punkt aus meiner Sicht ist: Sie haben gesagt, es war inhaltlich nicht vollständig. Was wir nicht eingereicht haben – und da bin ich völlig dabei –, ist: Wir haben nicht das Addendum zum CSR zweiter Datenschnitt eingereicht. Dafür haben wir uns entschuldigt, das haben wir auch eingeschickt. Der zweite Datenschnitt und das CSR-Addendum liegen jetzt vollständig und vollumfänglich vor. Man muss aber auch sagen, da ging es um vier Tabellen und drei Patienten. Der Rest war vollständig vorhanden. Wie gesagt, ich gehe mit Ihnen mit, die vier Tabellen haben gefehlt, die drei Patienten haben gefehlt, was der Unterschied ist. Trotzdem muss man sagen, das ist aus meiner Sicht nicht schön. Dafür haben wir uns entschuldigt. Das war ein Fehler, der intern passiert ist. Dafür übernehme ich gerne die Verantwortung. Aber nichtsdestotrotz, das lag alles vor, wir haben alles eingereicht. – Das zum ersten Punkt, inhaltliche Unvollständigkeit.

Zum zweiten Punkt hinsichtlich des EFS und des Beginns einer neuen Therapie würde gerne Herr Neumann etwas sagen. Ich denke, man kann es relativ schnell dahin gehend abrunden: Wir haben jetzt eine Berechnung gemacht und nachgelegt, in der wir zeigen, dass, wenn wir die Operationalisierung so wie in der TRANSFORM-Studie fahren, dass wir sagen, wir schauen

uns nur in EFS-Ereignisse an, in denen eine neue, antineoplastische Therapie aufgrund von Wirksamkeitsfragen eingesetzt wurde. Was passiert dann? Dann wird das EFS noch besser, noch deutlicher für uns. Jetzt können wir gerne in die Details gehen, nur wie gesagt, die Aussage ist genau die, die wir auch davor getätigt haben: Das EFS ist stabil. Wenn wir es dahin gehend kleiner machen, was wir an Ereignissen mitnehmen, dann wird es noch stabiler. – Jetzt würde ich gerne an Herrn Neumann übergeben.

Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences): Ich würde sehr gerne die Meinung unserer klinischen Experten hören, aber aus meiner Sicht ist die Entscheidung, eine neue Lymphomtherapie zu beginnen, grundsätzlich eine Entscheidung, die von den Studienärzten getroffen wird und von uns sicherlich nicht beeinflusst ist. Ich bin sicher, dass die von uns gewählten Studienärzte diese Entscheidung nicht leichtfertig treffen oder um einen schnelleren Zugang zu CAR-T zu bekommen, sondern dass, wenn sie den Weg einer Stammzelltransplantation einschlagen, grundsätzlich diese durchzuführen ist oder besser durchführbar ist, wenn die initiale Salvage-Chemotherapie ein Ansprechen zeigt. Das heißt, die dreimalige Durchführung einer Therapie, die letztlich klinisch nicht zu einer Verbesserung der Gesamtsituation führt oder weiter stable disease zeigt, sollte als Event klassifiziert und auch so gesehen werden, dass der Patient für die weitere Stammzelltransplantation kein geeigneter Kandidat mehr ist, weil eine Stammzelltransplantation im Grunde genommen nicht auf der Therapie der verabreichten Stammzellen basiert, sondern auf der Hochdosis der Chemotherapie. Wenn Sie im Vorfeld sehen, dass die Chemotherapie oder eine zytotoxische Therapie nicht wirkt, dann ist im Grunde genommen das Fortführen einer noch toxischeren Chemotherapie möglicherweise obsolet. Aber ich würde da sehr gerne auf die Meinung unserer klinischen Experten zurückgreifen, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neumann. – Herr Professor Lenz und dann Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Es ist genau wie dargestellt. Bei der Hochdosis-Therapie und der autologen Stammzelltransplantation beruht die Wirkung auf der Hochdosis-Therapie, und die macht nur Sinn, wenn mindestens eine gute partielle Remission oder idealerweise eine komplette Remission nach der platinhaltigen Chemotherapie erzielt wird. Es gibt international Kollegen, die nur Patientinnen und Patienten in einer kompletten Remission transplantieren. Ich persönlich mache das nicht, das war in der Studie auch nicht so vorgesehen. Ich kann nicht beantworten, warum 37 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, die, so verstehe ich es zumindest, eine PR oder besser erzielt hatten. Das kann ich nicht beantworten, ohne die Fälle gesehen zu haben. Aber prinzipiell braucht man eine gute Remission, um eine autologe Transplantation oder eine Hochdosis-Therapie durchzuführen. Nur dann hat man Chancen auf einen langfristigen kurativen Ansatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt Herr Professor Dreger dazu, danach Herr Kranz und Frau Blauwitz.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Vielleicht ergänzend: Aus klinischer Sicht gibt es keinen guten Grund, als den, dass die Therapie nicht effektiv ist, in dieser Phase dann das Protokoll zu beenden und vom Wege der Stammzelltransplantation abzuweichen. Die Verträglichkeit dieser Regime hat ihre Einschränkung, ist aber in der Regel nicht der Grund, warum man an dieser Stelle die Therapie beendet und auf ein anderes Regime umstellt. Das mag in Einzelfällen vorgekommen sein. Das kann ich als Außenstehender nicht beurteilen, aber alle Erfahrung lehrt, dass das Scheitern des primär gewählten Ansatzes in der Regel darauf beruht, dass die Tumorreduktionseffektivität zu gering ist. Und vielleicht noch, um das in die Perspektive zu stellen: Letztlich ist der Anteil der Patienten, die hier die autologe Transplantation erreicht haben, nicht wirklich geringer als in anderen älteren Studien, zum Beispiel der ORCHARRD-Studie. Da war das auch nur knapp unter 40 Prozent, meine ich. Da wurden zwei verschiedene Induktionsregime miteinander verglichen, die beide DHAP-basiert waren. Auch da war der Anteil, der am Ende die autologe Transplantation erreichte, nicht

wirklich höher als das, was wir in ZUMA-7 gesehen haben. Insofern, auch wenn das jetzt in den Daten für mich etwas überraschend nicht so rüberkommt, was die stabile Erkrankung angeht, glaube ich, dass dennoch der mangelnde Effektivitätsnachweis der Induktionstherapie des ersten Regimes hier ausschlaggebend war

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt hat sich dazu noch Herr Professor Dreyling, den ich begrüße, gemeldet. Er ist seit sieben Minuten, glaube ich, zugeschaltet. Danach Herr Kranz dazu und Frau Blauwitz. Herr Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich muss mich erst einmal entschuldigen, dass ich zu spät gekommen bin. – Ich kann mich den beiden Kollegen nur anschließen, warum bei einigen Patienten, die formal eine PR hatten, dann ein Therapiewechsel vorgenommen worden ist. Das ist sozusagen der entscheidende Punkt. Das kann man nur in den Fällen einsehen. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass die Bildgebung nicht alles ist. Das heißt, wenn sich formal zum Beispiel zum initialen Staging eine Verkleinerung zeigt, aber aufgrund von anderen klinisch erhobenen Befunden oder auch LDH gesehen worden ist, dass zunächst die Krankheit angesprochen hat, dann wieder progredient ist oder eine deutlich massiv erhöhte LDH persistiert, dann würden wir im klinischen Alltag von einem nicht ausreichenden Ansprechen ausgehen, selbst, wenn bildgebend formal diese 50 Prozent Reduktion gegeben ist. – Das nur als mögliche Erklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Kranz vom IQWiG, er hatte die Frage gestellt, dann Frau Blauwitz.

Herr Kranz (IQWiG): Ich nehme mit, man kann jetzt spekulieren, warum das der Fall war, aber wir wissen es nicht. Vielleicht noch einmal andersherum: Wir haben uns auch angeschaut, wie viele Patientinnen und Patienten zu Tag 50 eine Complete- oder eine Partial-Response hatten, und das waren 87, aber nur 64 haben letztendlich eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten. Das ist für uns ein Zeichen, dass es hier zwischen dem Ansprechen und dem eigentlichen Fortschreiten mit der geplanten Stammzelltransplantation irgendwie eine Diskrepanz gibt.

Ich habe deshalb noch eine weitere Frage an die Kliniker. In Ihrer Stellungnahme zu Lisocabtagen, das vor knapp sechs Wochen, glaube ich, hier beraten wurde und die bereits auf der Homepage der DGHO veröffentlicht ist, wurde explizit angemerkt, dass der Beginn einer neuen Lymphomtherapie nicht mit hinreichender Sicherheit das Scheitern einer CAR-T-Therapie anzeigen könnte. In diesem Verfahren äußern Sie sich nun gegenteilig, und das können wir nicht so ganz nachvollziehen. Wie erklären Sie diese Diskrepanz, obwohl wir uns hier in derselben Indikation befinden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? –

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich habe die Frage nicht ganz verstanden, ehrlich gesagt, weil der Unterschied zwischen Hochdosis und Chemotherapie ist, dass es sich um den gleichen Therapieansatz handelt. Das heißt, Hochdosis-Chemotherapie wirkt nur, wenn Chemotherapie auch wirkt. Sie haben jetzt auf den Wechsel auf CAR-T-Zellen verwiesen. Das ist eine andere Therapieoption, aber vielleicht habe ich Sie nicht richtig verstanden.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich glaube, man kann das nicht alles über einen Kamm scheren. Man kann sich schon Situationen vorstellen, man appliziert die CAR-T-Zellen, man sieht ein gutes Ansprechen, und man hat einen Lymphknoten, der noch positiv ist. Den würden Sie zum Beispiel bestrahlen. Das wäre ein klarer EFS-Event. Trotzdem wäre das eine klar kurative Situation. Das heißt, es gibt Situationen, wo man in der Tat zwar ein Ansprechen hat, aber trotzdem nicht in die Hochdosis geht. Auch Toxizität spielt da eine Rolle. Wenn ich das Flowchart aus der ZUMA-7 sehe, war das, glaube ich, nicht häufig der Fall. Aber das ist auch ein Grund, warum ich im PR und selbst im CR manchmal keine Hochdosis durchführen kann. Wie gesagt, trotzdem gibt es Situationen, in denen man noch zum Beispiel eine additive Bestrahlung macht und nicht den kurativen Pfad verlässt. Das kann in manchen Fällen eine Einzelfallentscheidung sein. Dann verspricht sich das nicht unbedingt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Noch einmal zu beiden Punkten: Ich habe eben gesagt, dass es in Einzelfällen vorkommen kann, dass man aus Nichtverträglichkeitsgründen das Regime wechselt. Insofern ist das jetzt kein apodiktisches Statement. In aller Regel ist es aber der Effektivitätsverlust, der uns dazu Anlass gibt. Der kann sich, wie Herr Dreyling andeutete, auch darin manifestieren, dass wir vielleicht erst in dem kurzen Fenster, aber es ist nun mal eine sehr aggressive und schnell wachsende Erkrankung, zwischen dem Staging und der geplanten autologen Transplantation feststellen müssen, dass der Patient dann doch wieder klinisch bildgebend oder serologisch progredient ist. In all diesen Fällen wird es keinen Sinn machen, ihn den Toxizitäten der autologen Stammzelltransplantation auszusetzen. Das muss sich alles nicht zwingend in dem teilweise recht grobkörnigen Raster der Visits widerspiegeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. Der pU hat sich noch dazu gemeldet.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Sie können sich vorstellen, nachdem wir die IQWiG-Bewertung bekommen haben, haben wir mit sehr vielen Prüfern gesprochen, um genau herauszufinden, warum eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde, wenn kein Progress vorlag, und alle haben das Gleiche gesagt. Sie haben das nicht als Witz gemacht. Sie haben nicht eine neue antineoplastische Therapie gestartet, einfach aus dem Jux heraus, sondern sie haben es abgewogen. Sie haben gesagt, sie haben sich den Patienten angeschaut. Entweder es war so, dass der Patient das nicht gut vertragen hat, dann kann ich auch nicht den weiteren Weg mit der Hochdosis-Chemotherapie gehen. Dann wechsle ich und dann bin ich dafür. Nein. Oder es hatte ein Wirksamkeitsthema. Sie können uns wirklich glauben, die Ärzte haben nichts gemacht, was irgendwie Ihrem Eid widerspricht.

Nichtsdestotrotz haben wir noch die Analyse gemacht, dass wir gesagt haben, okay, dann korrigieren wir das EFS für all die Fälle, wo aufgrund von anderen Gründen als Wirksamkeitseffekten eine neue antineoplastische Therapie gestartet wurde, und haben es so gemacht wie in der TRANSFORM. Und was haben wir? Das EFS ist noch stärker geworden. Es ist noch signifikanter. Deshalb finde ich das eine hochtheoretische Diskussion, die wir hier haben.

Ich würde gerne noch auf einen Punkt eingehen, den das IQWiG aufgeworfen hat, bevor wir das besprochen haben. Sie haben gesagt, im EPAR wären Fragezeichen aufgeworfen worden, und die kann man danach nicht mehr heilen. Das sehen wir distinkt anders. Warum sehen wir das distinkt anders? Wir haben mit der EMA sehr oft und sehr ausführlich gesprochen. Die EMA hatte damals Fragezeichen. Die Fragezeichen wurden ausgeräumt. Wir haben die Situation, dass die OS-Problematik bzw. die Fragezeichen nirgends mehr aufgeworfen werden, nicht von der EMA. Es ist so, dass die Studie für die Zulassung weiterhin wichtig ist, auch für weitere Zulassungsdaten, die eingeworfen werden. Das ist alles da. Von daher: Das mit der EMA ist geheilt.

Der zweite Punkt neben der EMA ist, das hat Herr Neumann schon gesagt: Herr Neumann ist mit seinem Team verantwortlich für diese Studienplanung. Sein Team hat das gemacht. Wir haben dafür auch ein Statement eingeschickt. Das liegt Ihnen von der Person vor, die dafür verantwortlich ist. Sie hat gesagt, es war alles korrekt. Es ist unfassbar schwierig, zu zeigen, dass etwas nicht passiert ist. Daran haben sich schon viele versucht. Aber wie gesagt, es ist echt schwierig.

Der dritte Punkt ist: Wir hatten dazu zwei Inspektionen von anderen Zulassungsbehörden, nicht spezifisch wegen dieser Fragezeichen, die gab es da nicht, aber sie haben eine Inspektion durchgeführt. Was kam bei der Inspektion heraus? Alles in Ordnung. Das haben wir auch eingereicht. Im Augenblick wird die ZUMA-7 weltweit für HTA-Assessments eingesetzt. Bei allen HTA-Assessments, die bisher abgelaufen sind, hat keine einzige Institution außer Ihrer

diese Frage aufgeworfen. Wissen Sie, die anderen sind auch nicht so, dass sie nichts von Evidence Based Medicine verstehen würden.

Der letzte Punkt ist: Wir haben die ZUMA-7 nicht in irgendeinem Wald- und Wiesen-Journal veröffentlicht, sondern im *New England Journal of Medicine*, und da hat man sehr viele Reviewer Notes bekommen. Aber keine einzige ging auf diese Fragezeichen des EPAR ein. Deshalb waren wir so überrascht. Aus unserer Sicht war diese Sache eingetütet. Das ist durch. Das einzige, was man nicht heilen kann, ist der EPAR selber, weil der EPAR, wenn er einmal geschrieben ist, so bleibt. Aber was danach passiert, das ist geheilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. Sie brauchen nicht so emotional zu werden. Dass Sie in Feld-, Wald- und Wiesen-Journals oder irgendwelchen anderen veröffentlichen, hat niemand gesagt und das unterstellt niemand. Sie sind jetzt nun einmal beim G-BA und haben sich mit der Methodik des IQWiG anzufreunden. Das kennen Sie. Insofern ist der Hinweis sicher hilfreich, dass andere anders verfahren. Aber Sie sollten die Kriterien und das Methodenpapier akzeptieren, das unseren Bewertungen zugrunde liegt. – Herr Dreger, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, ich wollte noch etwas aufgreifen. Herr Welte hat den Punkt der allgemeinen Therapieunfähigkeit gemacht. Die kann natürlich entstehen. Das hatte ich eben nicht richtig präzisiert. Es gibt wenige Patienten, die eine spezifische Substanz aus einem dieser Salvage-Regimes nicht vertragen und deshalb auf ein anderes umgestellt werden. Es gibt aber doch etliche Patienten, die insgesamt die Intensität dieser Salvage-Regimes, die sich alle nicht viel unterscheiden und die deutlich intensiver sein können als die einer CAR-T-Zelltherapie und insbesondere einer autologen Stammzelltransplantation, dann doch nicht so gut tolerieren oder sich darunter so weit vom Allgemeinzustand verschlechtern, dass die autologe Stammzelltransplantation nicht mehr möglich ist. Damit ist dieser Weg auch gescheitert. Diese Patientengruppe gibt es auch, und die mag einen Teil der Fälle erklären, die keine formale stabile Erkrankung oder Progression bzw. auf dem Papier sogar eine partielle Remission hatten und trotzdem nicht transplantiert werden. Ich habe es gerade nachgeschaut, in der ORCHARRD-Studie waren es übrigens auch 33 bzw. 37 Prozent der Patienten, die die Autologe erreicht haben. Das passt also sehr gut zum Vergleichsarm in der ZUMA-7.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt habe ich Frau Blauwitz, Frau Müller, Frau Holtkamp. Frau Blauwitz, bitte.

Frau Blauwitz: Die meisten Fragen, die wir heute hatten, wurden schon beantwortet. Jetzt sind wir ein wenig in den Themen gesprungen, nämlich von der Studienintegrität bzw. von der neuen Lymphomtherapie und den Gründen zur Studienintegrität und wieder zurück. Deshalb würde ich Frau Müller zum Beginn neuer Lymphomtherapien vorlassen und danach meine Frage zur Studienintegrität stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das geht ganz schnell. Ich hätte dann auch eine Frage zur Studienintegrität, aber die würde ich hinten anstellen. Dazu würde ich Sie vorlassen, Frau Blauwitz. – Ich habe das jetzt so mitgenommen: Der pU hat eine Sensitivitätsanalyse aus der TRANSFORM-Studie zu den neuen Lymphomtherapien nur aufgrund von Wirksamkeitsbedenken nachgereicht. Zur Safety usw. wurde jetzt viel hin und her diskutiert. Das wäre, nehme ich nach Ihren Ausführungen an, nach Ansicht der Stellungnehmer dann eine geeignete Sensitivitätsanalyse, wenn man die ausrechnet. Wäre das aus Ihrer Sicht in Ordnung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was sagen die Kliniker dazu? – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich denke, primär interessiert mich, wie es initial definiert war. Das war positiv. Jetzt gab es Nachfragen, und das wurde nachgereicht. Insofern finde ich die Analyse sinnvoll und interessant und denke, dass ich mir beide Auswertungen anschauere, und

beide kommen zum gleichen Ergebnis. Das sind sinnvolle Analysen, die ein gleiches Ergebnis zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Der pU noch einmal.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ja, wir wollten nur klarstellen, ich war vorhin nicht ganz korrekt. Die neuen Ergebnisse hat Herr Neumann in seiner Rede genannt. Wir können Ihnen die gerne noch zuschicken. Aber wie gesagt, die Werte hat er genannt. Wir haben sie nicht nachgereicht, sondern einfach die Werte genannt. Wir schicken Ihnen die Daten gerne noch schriftlich zu, machen das sofort im Nachgang. Ich wollte nur sicher sein, dass es hier kein Missverständnis gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Ich bin jetzt ein wenig durcheinander. Frau Holtkamp, was haben Sie? Wir hatten jetzt sowohl Frau Blauwitz als auch Frau Müller noch zur Studienintegrität. Herr Kranz hätte auch noch etwas dazu. Dann mache ich es der Reihe nach. Herr Kranz, Sie haben die Thematik begonnen. Dann wären Frau Holtkamp, Frau Blauwitz, Frau Müller dran, und dann müssen wir schauen, dass wir zur nächsten Anhörung kommen.

Herr Kranz (IQWiG): Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass in der TRANSFORM-Studie, die schon sehr häufig genannt wurde, das qualifizierende Ereignis neue Lymphomtherapie so gut wie gar nicht aufgetreten ist. Deshalb ist es meiner Meinung nach nicht sinnvoll, auf diese Studie zu verweisen. Dort war die Operationalisierung ganz anders. Dort ist die Therapieentscheidung verblindet durch ein zentrales Komitee gemacht worden und nicht durch die Prüfärzte. Ich glaube nicht, dass man mit einer solchen Sensitivitätsanalyse, die hier vorliegenden Problemen heilen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann machen wir jetzt weiter. Frau Holtkamp, Frau Blauwitz, Frau Müller.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! In den Stellungnahmen ist mehrfach von kurativem Potenzial die Rede gewesen, und auch heute fiel das Wort schon. Deshalb interessiert mich etwas genauer die Einschätzung der Kliniker, und zwar insbesondere in Abgrenzung zur dritten Therapielinie, wo wir schon längere Nachbeobachtungszeiten und auch Real-World-Daten haben, auch in Abgrenzung der älteren und jüngeren bzw. der fitteren und unfitteren Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich glaube, die Daten zeigen klar – das sind auch die Daten der TRANSFORM-Studie –, dass durch die CARs in der zweiten Linie in einem sehr schwer zu behandelnden Kollektiv, nämlich den Patienten, die gar nicht auf die Erstlinie ansprechen – die refraktären Patientinnen und Patienten und die Frührezidivierenden, das wissen wir, sind die, die die schlechteste Prognose haben – ein Teil der Patienten geheilt wird. Wie hoch genau in der zweiten Linie das kurative Potenzial ist, ich glaube, dazu brauchen wir ein etwas längeres Follow-up und mehr Erfahrung und Real-World-Daten. Die Abgrenzung zur zweiten, dritten Linie ist schwierig zu sagen, weil man unterschiedliche Patientinnen und Patienten vergleicht. In der dritten Linie können Patienten mit einem Spätrezidiv dabei sein. Trotzdem wissen wir, dass wir in der Drittlinie etwa 35 Prozent der Patienten und Patientinnen mit einer CAR-T-Zell-Behandlung heilen. Wir wissen aus der Drittlinie, dass das bei Älteren für CAR-fähige Patienten funktioniert. Wir wissen es mittlerweile auch für die zweite Linie. Es gibt eine Subset-Analyse aus der ZUMA-7-Studie, dass die älteren Patientinnen und Patienten ebenfalls einen Benefit durch die CAR-T-Zellen zeigen. Es gibt in dem Segment mittlerweile Studien für Patientinnen und Patienten mit CAR-T-Zellen, die älter sind, wo die Ergebnisse eigentlich der Jüngeren reproduziert werden können. Natürlich hat man einen gewissen Selektionsbias, weil man wahrscheinlich bei den Älteren die wirklich fitten aussucht. Aber trotzdem sind CARs auch bei den älteren Patientinnen und Patienten kurativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Herr Professor Dreger, Herr Professor Dreyling, dann der pU.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Was Herr Lenz zuletzt gesagt hat, impliziert, dass wir die Transplantierbarkeit nicht am Alter festmachen können. Das können wir schon, aber wir können nicht die CAR-T-Zell-Therapiefähigkeit am Alter festmachen, weil wir es bei der Transplantation teilweise machen müssen. Da spielen auch andere Faktoren hinein.

Obwohl das jetzt nicht gefragt wurde, möchte ich unterstreichen, dass Transplantationsfähigkeit und CAR-T-Zell-Fähigkeit zwei verschiedene Dinge sind und man das an der Stelle nicht so strikt trennen sollte. Wenn ich Frau Holtkamp richtig verstehe, zielt die Frage vielleicht auch darauf ab, ob man nicht bis zur dritten Therapielinie mit der potenziell kurativen Therapie warten könnte. Das kann man nur verneinen; einfach aus dem Grund, weil wir in jeder Therapielinie, die scheitert, immer Patienten dabei haben, und beim aggressiven B-Zell-Lymphom sind es nicht wenige, die die nächste Therapielinie nicht mehr erreichen. Das heißt, wenn wir noch ein potenziell kuratives Konzept anbieten können, dann sollten wir das möglichst früh machen und unter diesen Konzepten immer das, was die besten Aussichten hat. Das spiegelt sich auch darin wider, dass wir sowohl in TRANSFORM – da ist es nicht signifikant, aber bei ZUMA-7 ist es signifikant – ein besseres Überleben der Patienten haben, die im Interventionsarm waren. Die anderen hatten die Chance, eine CAR-T-Zelltherapie zu bekommen, entweder protokollimmanent oder im Standard of Care. Das hat nicht dazu geführt, dass dieser Nachteil in dem Standardarm dadurch aufgeholt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Dreyling, dann der pU. Danach würde ich Frau Holtkamp fragen, ob die Frage beantwortet ist. Herr Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich kann den Kollegen voll und ganz zustimmen. Also kurze, prägnante Antwort: Ja, CAR-T-Zellen haben einen kurativen Ansatz. In der dritten Therapielinie haben wir über etliche Jahre wirklich Langzeit-Follow-ups. Nach allem, wie wir die Erkrankung kennen, wird ein Teil der Patienten geheilt. Man kann das auch noch pointierter sagen: In vielen Beobachtungsreihen ist am Ende ein Schwanz von vielleicht 10 Prozent der Patienten, bei denen wir nicht verstehen, warum die noch leben. Hier ist es aber signifikant mehr. Punkt. Das heißt, kuratives Potenzial, ganz klar ja.

Ich wollte das noch einmal aufgreifen, was Herr Dreger gesagt hat. Für mich ist das Entscheidende in der ZUMA-7-Studie, dass die Patienten im Standardarm in der dritten Linie letztendlich der CAR-T-Zelltherapie zugeführt worden sind, und es ist durchaus das richtige Leben, dass nicht jeder diesen Punkt erreicht. Aus Sicht der Kostenträger ist es für mich sogar so, nicht nur die Patienten haben eine höhere Lebensqualität, weil sie einer Zweitlinientherapie unterworfen werden, die nach unserem jetzigen Wissen in der großen Mehrheit der Patienten nicht kurativ ist, sondern das Ganze wird auch für den Kostenträger dadurch billiger, dass man sich die Kosten dafür spart.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreyling. – Jetzt der pU, danach Frau Holtkamp.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ich wollte noch zwei Punkte erwähnen, und zwar erstens hinsichtlich der IQWiG-Kritik: Das EFS, das wir in der ZUMA-7 hatten, ist nicht irgendein Endpunkt, sondern das war der primäre Endpunkt, abgestimmt mit den Zulassungsbehörden. Zweitens: Was haben wir im EFS? Da haben wir den ersten und den zweiten Datenschnitt. Beim ersten Datenschnitt wurde alles vom Zentral- und vom Prüfarzt beurteilt. Natürlich wurde, weil der Patient vorgeht, sofort eine neue antineoplastische Therapie eingeleitet. Wenn der Prüfarzt der Meinung war, das brauche ich, hat man nicht einen Monat gewartet, bis wir vom Zentrallabor das Ereignis bekamen, weil das zutiefst unethisch gewesen wäre. Trotzdem haben wir zwischen den Ergebnissen des Prüfarztes und denen des Zentrallabors eine unglaublich hohe Konkordanz. Das finden Sie bei uns in der Stellungnahme. Die

Konkordanz liegt bei 97 Prozent. Das ist wirklich hoch, würde ich einmal behaupten, 97 Prozent Übereinstimmung, dass man insgesamt das gleiche Ergebnis hat. Ja, es gibt eine Unterscheidung, aber die Unterscheidung wurde aufgrund des Patienten so getroffen, und das würden wir wieder so tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Holtkamp, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt Frau Blauwitz und Frau Müller mit der Bitte um prägnante, kurze Fragen.

Frau Blauwitz: Ich würde noch eine Frage zur Studienintegrität stellen. Ich weiß nicht, ob die prägnant und kurz ist. Ich versuche es einmal. Sie haben schon ausführlich dazu dargestellt, und uns würde interessieren: Es wird trotzdem im EPAR bei den Limitationen davon gesprochen, dass hier nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, dass es eine datengetriebene Änderung des Studienprotokolls gab. Die Firewall wird hier infrage gestellt. Jetzt noch einmal ganz konkret, vielleicht können Sie es kurz zusammenfassen: Uns interessiert, wie Sie das sichergestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU?

Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences): Vielen Dank für die Frage. Im Grunde genommen kann ich Ihnen einige Punkte nennen, von denen wir glauben, dass die Studienintegrität absolut sichergestellt war, im Endeffekt auch nach meinen Antworten. Selbstverständlich folgen wir der Einschätzung und den Kriterien des IQWiG, das ist klar. Ich werde auch nicht emotional werden, aber im Endeffekt würde es dabei bleiben, dass wir sagen, es war integer. Dann kann man immer sagen, es war nicht egal, wie viele Argumente wir vorbringen. Aber lassen Sie mich kurz zu den Fakten zurückkommen:

Erstens war es so, dass das Studienteam die gesamte Zeit zu den Aggregate Treatment Outcomes komplett verblindet war, auch zur Firewall. Das Protokollamendment 5 war im Grunde genommen gerechtfertigt, basierend auf einem Plateau, das wir in der totalen Anzahl der EFS-Events beobachtet haben. Dieses Plateau, bei dem wir weiterhin gegenüber den Einzelpatienten verblindet waren, haben wir mit dem kurativen Effekt der Therapie assoziiert. Basierend auf diesem potenziell kurativen Effekt – und meine klinischen Kollegen haben davon gesprochen, wir als Firma erlauben uns noch nicht, davon zu sprechen, dass es kurativ sei –, basierend auf diesem Plateau haben wir uns überlegt, dass wir aus ethischen Gründen, weil Patienten first, versuchen, eine Verspätung dieser potenziell lebensweckenden und lebensverlängernden Therapie zu vermeiden.

Wir mussten die primäre EFS-Analyse bei 250 Events durchführen, basierend auf der FDA-Maßgabe, und wir haben es bei 252 durchgeführt. Das war sicherlich nicht, weil wir irgendwelche Patientendaten gesehen haben. Der einzige Grund, weshalb wir nicht Aggregatdaten gesehen haben, sondern exakt so, wie weltweit jedwede pharmazeutische Firma das Datenclearing durchführt, sind wir ohne Kenntnis von Patienteninformationen oder Patientenaggregatinformationen vorgegangen und haben Daten gereinigt. Wir haben geschaut, welche Nebenwirkungen aufgetreten sind, wie lang die Zeit war, bis eine Nebenwirkung wieder verstrichen ist etc.

Aber zusammengefasst kann man nur sagen, und das ist in verschiedensten Dokumenten nachgereicht worden, dass das gesamte Studienteam bei der Auswertung dieser Studie in der Tat konstant den international akzeptierten Standards gefolgt ist und in keinsten Weise unsere Entscheidung jemals davon getrieben gewesen war, dass wir irgendwelche Patientendaten gesehen hätten und dann zu unserem Vorteil oder zu unseren Gunsten – jetzt werde ich doch emotional – eine Auswertung durchgeführt hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Neumann. – Frau Blauwitz.

Frau Blauwitz: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Es tut mir leid, ich frage jetzt erst einmal etwas. Es tut mir leid, wenn es etwas länger geht. Ich glaube, es ist aber ganz essenziell für die Bewertung, weil das IQWiG hier über alle Endpunkte eine übergreifende Unsicherheit sieht, dass wir dazu noch etwas sagen. Was ich fragen wollte, geht speziell an Sie, Herr Professor Hecken, bevor ich weiter frage. Das PEI hat eine Stellungnahme abgegeben. Es ist relativ unüblich, dass die Arzneimittelbehörden direkt Stellung nehmen. Kann ich mich darauf beziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Frau Dr. Müller: Gut, dann werde ich nur ganz allgemein fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn der pU lacht, sollte er wenigstens das Mikrofon ausstellen.

Frau Dr. Müller: Das habe ich nicht mitbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich aber. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie haben vom pharmazeutischen Unternehmer gesagt, dass das Studienteam die ganze Zeit verblindet war. Frau Blauwitz hat gesagt, es wurde im EPAR tatsächlich diskutiert. Es wurde kritisch diskutiert. Nun ist meine Frage: Was meinen Sie genau mit Studienteam? Meinen Sie die, die für die Protokolländerung und für die Planung der Studie zuständig sind? Oder meinen Sie die Statistiker? Dann noch die Frage: Waren Daten über die Studienmedikation, also wer welche Medikation in der Zeit bekommen hat, zugänglich oder nicht? Wenn ja, wer hat sie gesehen? Gab es eine Trennung zwischen denen, die mit der Studie an sich betreut waren, also mit den Protokolländerungen usw., und denen, also den Statistikern, Biometrikern, Methodikern, die potenziell Zugang zu den Daten hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Ich nehme an, Herr Neumann macht das.

Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences): Frau Müller, vielen Dank für diese Frage. Das bezieht sich auf das gesamte Studienteam generell. Sowohl die Statistiker als auch die Studienärzte als auch jeder andere, der Kontakt zu den Datenbasen hat und am Data Cleaning beteiligt ist, hat keinen Zugang zu Aggregat data und der Firewall. Zum zweiten Teil Ihrer Frage: Wenn Sie uns kurz zehn Sekunden Zeit geben, ich habe eine klare Antwort, würde die aber gerne von meinem Team bestätigen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. – Okay, zehn Sekunden sind um.

Frau Richter (Gilead Sciences): Wir haben im Studienprotokoll nachgeschaut, wir haben auch das Trial integrity Document mit der Stellungnahme nachgereicht. Es ist so, dass eingeschränkter Zugang ... (akustisch unverständlich). Die hatten den Zugriff, aber ansonsten hatte keiner den Zugriff, sodass im Protokoll Änderungen nicht auf der Basis irgendwelcher Datenkenntnis erfolgen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Richter. – Frau Müller ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Ich habe Sie akustisch leider schlecht verstanden, aber ich habe es so verstanden, dass die, die mit dem Protokoll und den Protokolländerungen betraut waren, tatsächlich zu keinem Zeitpunkt Zugriff hatten. Ist das richtig? Habe ich das richtig verstanden?

Frau Richter (Gilead Sciences): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Okay. Haben Sie eine weitere Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sonst jemand? – Niemand mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das, Herr Welte?

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Ja, und ich versuche, es ohne Emotionen zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist immer gut.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die ausführliche und intensive Diskussion. Besonders bedanken wir uns bei den Fachexperten, den klinischen Experten. Es war wirklich toll, dass Sie alle da waren und die klinische Seite und die Relevanz des Produktes dargestellt haben. Tausend Dank dafür.

Die ZUMA-7-Studie, um die es ging und die, glaube ich, bis in ihre Einzelheiten auseinandergenommen wurde, ist weltweit anerkannt. Sie ermöglicht die Secondline-Zulassung von AxiCel und die Aufnahme von AxiCel in die deutschen und internationalen Leitlinien als neuer Standard in der Secondline DLBCL. Vor allem stellt sie das belastbare Fundament der zahlreichen weltweit bisher schon durchgeführten HTAs dar. Wir hoffen sehr, dass dies auch in Deutschland der Fall sein wird. Natürlich sind wir uns bewusst, dass der G-BA und das IQWiG eine spezifische deutsche Methodik besitzen. Diese ehren wir, schätzen wir und unterwerfen uns ihr. Nichtsdestotrotz würden wir uns sehr freuen, wenn die ZUMA-7-Studie auch in Deutschland anerkannt würde. Ganz herzlichen Dank und bis gleich. – Wir hätten noch einen kleinen Nachtrag von Herrn Dr. Neumann, wenn das möglich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Dr. Neumann (Gilead Sciences): Frau Müller, ich würde gerne noch eine Sache nachlegen, weil mir das in der Beantwortung Ihrer Frage wichtig erschien. Ich weiß nicht, ob das klar rübergekommen ist. Also noch einmal: Das gesamte Studienteam, das aus Statistikern, Sicherheitsleuten, Clinical Scientists besteht, hat keinen Zugang zu aggregaten Daten, die haben keinen Zugang zu Treatment-Arm und Aggregat Allocation. Aber für das Data Cleaning, ob ein CRS vorlag oder ein ICAN, sozusagen therapiespezifische Patienten-Level-Daten, waren die Treatment-Arms bekannt, wie es übrigens in dem Trial Integrity Document definiert, bekannt und akzeptiert war. Also das gesamte Aggregatpaket, wer ist besser, wer ist schlechter, war dem Studienteam zu keinem Zeitpunkt bekannt. Ich hoffe, dass hat die Frage geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann bedanke ich mich und schließe an dieser Stelle diese Anhörung. Wir machen in einer Minute mit der Neubewertung weiter. Bitte aus- und sofort wieder einloggen. Bis gleich, danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:23 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-090-z Axicabtagen-Ciloleucel

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

Axicabtagen-Ciloleucel

[zur Behandlung des rezidierten /refraktären DLBCL und HGBL, nach einer vorangegangenen Therapielinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie: Anlage I – CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (Stand 1.1.2023)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:

- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden
- Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen- Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.
Antineoplastische Mittel	
Bleomycin L01DC01 Generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Carmustin L01AD01 generisch	Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom).
Cyclophosphamid L01AA01 Generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 Generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Etoposid L01CB01 Generisch</p>	<p>Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</p>
<p>Ifosfamid L01AA06 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.</p>
<p>Melphalan L01AA03 Phelinun®</p>	<p>Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom)</p>
<p>Methotrexat L01BA01 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln</p>
<p>Mitoxantron L01DB07 generisch</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.</p>
<p>Pixantron L01DB11 Pixuvri®</p>	<p>Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.</p>
<p>Trofosfamid L01AA07 generisch</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 generisch</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome</p>
<p>Vincristin L01CA02 generisch</p>	<p>Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vindesin L01CA03 Generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]“
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	
Polatuzumab Vedotin L01XC37 Polivy®	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
Monoklonale Antikörper	
Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tafasitamab L01FX12 Minjuvi®	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
CAR-T-Zellen	
Lisocabtagen maraleucel N.N. Breyanzi	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-090-z (Axicabtagen-Ciloleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	7
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	38
Referenzen	42

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
(A)SCT	(autologous) stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal centre B-cell
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LBCL	Large B-cell lymphoma
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NOS	Not otherwise specified
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
r/r	relapsed / refractory
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation m *diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL), follikuläres Lymphom und T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1101 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [1].

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Fragestellung

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

Methodik

Population:

- individuals with a confirmed diagnosis of DLBCL
- We considered individuals with r/r DLBCL.

Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment, for example, standard treatment (e.g. chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation and allogenic stem-cell transplantation). Co-interventions would have been required to be comparable between intervention groups.
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

Endpunkte:

- Overall survival, Quality of life, Treatment-related mortality, adverse events (AEs), Progression-free survival (PFS), Response to treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and EMBASE until September 11th, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies.
- 38 ongoing studies, including three RCTs.
- Ten studies are awaiting classification due to completion with no retrievable results data or insufficient data to justify inclusion.

Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two

studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.

- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogeneic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was high for all studies, in particular, due to incomplete follow-up and the absence of blinding. None of the included studies had a control group so that no adequate comparative effect measures could be calculated. The duration of follow-up varied substantially between studies, in particular, for harms. Our certainty in the evidence is very low for all outcomes.

Studienergebnisse:

- Overall survival was reported by eight studies (567 participants). Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on overall survival.
- Two studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up (12 months or 18 months) described improvements of quality of life measured with the EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale (EQ-5D-5L VAS) or Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on quality of life.
- None of the studies reported treatment-related mortality.
- Five studies (550 participants) reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99% and 100% for any grade adverse events and 68% to 98% for adverse events grade ≥ 3 . In three studies (253 participants), 56% to 68% of participants experienced serious adverse events, while in one study (28 participants), no serious adverse events occurred. CAR T-cell therapy may increase the risk of adverse events and serious adverse events but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- The occurrence of cytokine release syndrome (CRS) was reported in 11 studies (675 participants) under use of various grading criteria. Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014. CAR T-cell therapy may increase the risk of CRS but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- Nine studies (575 participants) reported results on PFS, disease-free survival or relapse-free survival. Twelve-month PFS rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12 and 18 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on progression free survival.
- Thirteen studies (620 participants) provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on complete response rates.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

3.2 Systematische Reviews

Shargian L et al., 2022 [6].

Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to compile all evidence and compare the efficacy and safety of CAR-T therapy versus high-dose chemotherapy followed by ASCT as second-line treatment for R/R large B-cell lymphoma (LBCL).

Methodik

Population:

- Patients with R/R LBCL.

Intervention:

- anti-CD19 CAR-T Therapy

Komparator:

- high-dose salvage chemotherapy followed by ASCT (standard of care, SOC)

Endpunkte:

- Primary outcomes included both event-free survival (EFS) and overall survival (OS). Secondary outcomes included overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS) and safety. OS was defined as the time from randomisation to death from any cause.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed until February 2022, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library, until January 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane`s risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, only three trials fulfilled the inclusion criteria.

Charakteristika der Population:

- Our analysis included 865 patients

TABLE 1 Characteristics of trials

	ZUMA-7 Locke et al. ¹⁵ 2021	BELINDA Bishop et al. ¹⁶ 2021	TRANSFORM Kamdar et al. ¹⁴ 2021
Autologous Anti-CD19 CAR	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell selection	No	No	CD4:CD8
Inclusion criteria	RD and relapse <1 year LBCL	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Hx of CNS	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Sec. CNS lymphoma
Randomisation	1:1	1:1	1:1
Randomisation stratification	sAAIPI RD vs. relapsed disease.	sAAIPI RD and relapse <6 months vs. relapse 6–12 months. US vs. non-US	sAAIPI RD and relapse <3 months vs. relapse 3–12 months.
Primary outcome	EFS	EFS	EFS
Definition of EFS	Time from randomisation to death or PD, or failure to achieve CR or PR by day 150 or start of new anti-neoplastic therapy.	Time from randomisation to SD or PD at or after the week 12 assessment or death at any time.	Time from randomisation to death or PD or failure to achieve CR or PR by 9 weeks or start of new anti-neoplastic therapy.
Date of initial response assessment	Day 50 and 100	Weeks 6 and 12	Weeks 9 and 18
<i>CAR-T therapy arm</i>			
Bridging chemotherapy	No (only steroids)	Allowed (switching allowed)	Allowed
Lymphodepletion	Flu 30/Cy500 mg/m ² X3d	Flu 25/Cy250 mg/m ² X3d	Flu 30/Cy300 mg/m ² X3d
Cell dose	2 × 10 ⁶ cell/kg	0.6–6 × 10 ⁸ cells Median 2.9 × 10 ⁸	1 × 10 ⁸ cells
<i>SOC arm</i>			
Salvage regimen	ICE DHAP GDP ESHAP	ICE DHAP GDP GEMOX	ICE DHAP GDP
Cycle number	2–3	2 (Switching allowed)	3

Abbreviations: DHAP, dexamethasone-cytarabine-cisplatin; ESHAP, etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin; FL3B, follicular lymphoma grade 3B; GDP, gemcitabine-dexamethasone-cisplatin; GEMOX, gemcitabine-oxaliplatin; ICE, ifosfamide-carboplatin-etoposide; PD, progressive disease; PMBL, primary mediastinal B cell lymphoma; RD, refractory disease; sAAIPI, second-line age-adjusted International Prognostic Index; US, United States.

Qualität der Studien:

- The ZUMA-7 and BELINDA trials were judged as low risk of selection bias in terms of randomisation generation and allocation concealment. In the TRANSFORM trial, which was published as an abstract, methods of allocation concealment and generation were not reported. Blinding of patients and personnel was not done in all trials. All trials were judged as low risk of attrition bias, and at low risk of selective outcome reporting bias as clinically important outcomes including OS were well addressed.

Studienergebnisse:

- OS:

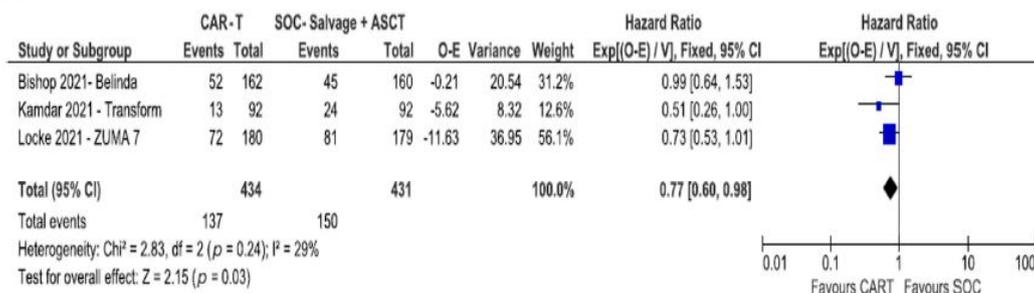


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

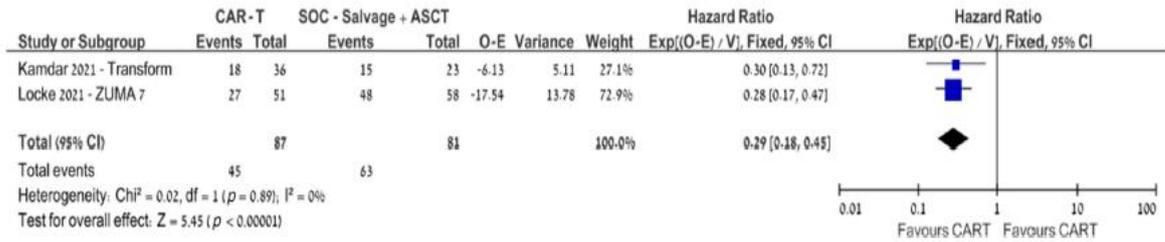


FIGURE 3 Event-free survival

- The advantage in terms of EFS with CAR-T therapy remained consistent across subgroup analyses among patients with High-grade B-cell lymphoma (HGBL) (HR 0.57, 95% CI 0.38–0.87; $I^2 = 22\%$, 179 patients, three trials) and Germinal centre B-cell (GCB) cell of origin (HR 0.47, 95% CI 0.36–0.62; $I^2 = 59\%$, 402 patients, three trials).
- among non-GCB patients, the EFS advantage was not statistically significant (HR 0.87, 95% CI 0.58–1.32; $I^2 = 80\%$, 170 patients, three trials)
- Subgroup analysis of EFS among patients aged >65 years also favoured CAR-T therapy over SOC (HR 0.29, 95% CI 0.18–0.45; $I^2 = 0\%$, 168 patients, two trials).
- Safety:

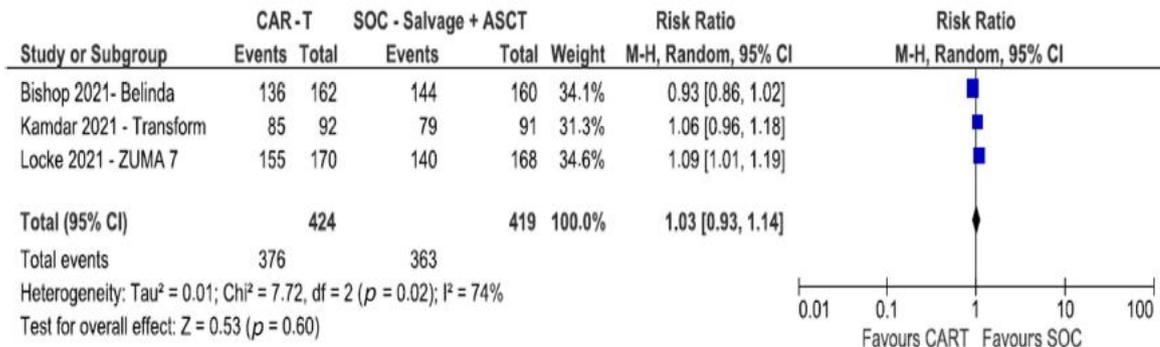


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

- Regarding haematological toxicity, there was an increased risk of Grade III–IV neutropenia among CAR-T therapy patients, 257/424 (61%) in the CAR-T therapy arm versus 178/419 (42%) in the SOC arm (RR 1.41, 95% CI 1.06–1.90; $I^2 = 79\%$, REM, three trials).
- However, the risk of febrile neutropenia, was decreased among CAR-T therapy patients compared to the SOC arm, 40/424 (9%) versus 110/419 (26%) (RR 0.33, 95% CI 0.13–0.88; $I^2 = 85\%$, REM, three trials).
- Also, the risk of Grade III–IV thrombocytopenia was significantly decreased in the CAR-T therapy arm versus the SOC arm, 122/424 (29%) versus 229/419 (55%) (RR 0.52, 95% CI 0.28–0.95; $I^2 = 92\%$, REM, three trials).
- There was no difference in the risk of Grade III-IV anaemia between the two arms

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, treatment of patients with LBCL refractory or relapsing early after front-line therapy has been considered an unmet need for the last several decades. Pooled analysis of three pioneering trials demonstrated that CAR-T therapy has significantly superior outcomes compared to the SOC. This analysis demonstrates that early administration of

CAR-T therapy provides a statistically significant survival advantage. Nevertheless, results are quite preliminary. Longer follow-up and future trials designed to compare CAR-T therapy with and without bridging to ASCT are needed to confirm these results and determine the optimal sequencing of CAR-T therapy in the management of R/R LBCL.

Kommentare zum Review

Several limitations of our analysis merit consideration. The main limitation lies in the fact that CAR-T therapy is an innovative treatment, researched in randomised studies only in the last 2 years with preliminary results only recently published. We therefore have a very small number of studies, one of which has only been published as an abstract. The median follow-up time, ranging between 6 and 24 months, is much too short and impairs our ability to draw strict conclusions. Another important limitation is the variability in the design of the studies, translating into high heterogeneity between the studies, especially between the BELINDA trial and the other two trials. Even though there are many similarities between the trials, still there are two major differences: first, the definition of EFS in each of the trials.

Es liegt ein weiterer SR zu ähnlicher Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ying Z et al., 2022 [8].

Thuresson, PO et al., 2020 [7].

A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large b cell lymphoma

Fragestellung

The aim of our clinical systematic literature review (SLR) was to identify current clinical evidence on pharmacologic options for the specific population of patients with R/R DLBCL who were ineligible for, or relapsed following stem cell transplantation (SCT). A secondary objective was to assess the feasibility of conducting an indirect treatment comparison (ITC) or network meta-analysis (NMA) to evaluate the relative efficacy and safety of pola-BR versus other relevant treatments for R/R DLBCL.

Methodik

Population:

- adults with R/R DLBCL who are receiving second or third-line (or beyond) therapy and are ineligible for, or relapse following, SCT

Intervention/Komparator:

- licensed or investigational treatments as second- or later-line therapy were included

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), complete response (CR), overall response rate (ORR), safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases (Embase, MEDLINE, and The Cochrane Library) were searched for relevant English-language publications on 10 June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- A quality assessment of included RCTs and observational studies was performed using the Cochrane Collaboration tool and the Downs and Black checklist.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N = 20 studies, including seven RCTs [11, 17–22] and 13 prospective, observational or single-arm trials [9, 23–34].

Charakteristika der Population:

Table 1 Outcomes for each of the interventions covered by the 19 included studies identified by the systematic literature review

Intervention	No. studies	ORR, %	CR %	Median PFS, months	Median OS, months	EFS, %	Median DOR, months	References
Axicabtagene ciloleucel	1	82	58	7.3 ^h	NR		8.1	[27]
BR	2	46–63	15–37	3.6–6.7	NR [30]		17.3	[28, 32]
GDP	1 ^a	63 (vs 55)	29 (vs 38)	17.1 (vs 6.0) ⁱ	17.0 (vs 7.0)	19.6 (vs 11.1) ^j		[17]
Gemcitabine + vinorelbine	1	50	14		12.9			[29]
ESHAP	1 ^b	62 (vs 60)	37 (vs 36)					[18]
Inotuzumab ozogamicin + R	1 ^c	41 (vs 44)	13 (vs 13)	3.7 (vs 3.5)	9.5 (vs 9.5)			[20]
Lenalidomide	4 ^d	19–28	7–12	13.6 (vs 7.9) weeks	7.1		10.6	[9, 19, 24, 33]
Lenalidomide + R	1	35	35		NR		16.5	[34]
Pixantrone	1 ^e	37 (vs 14)	11 (vs 0)	5.3 (vs 2.6)	10.2 (vs 7.6)			[19, 35]
Pixantrone + R	1 ^f	62 (vs 44)	36 (vs 22)	7.3 (vs 6.3)	13.3 (vs 19.6)			[22]
Pola-BR	1 ^g	48.0 (vs 18)	42.5 (vs 15)	7.6 (vs 2.0)	12.4 (vs 4.7)	31.6 (vs 5.3) ^k	10.3 (vs 4.1)	[11]
R-GemOx	3	44–73	34–73	5.0–NR	5.7–11.0			[23, 25, 26]
Tisagenlecleucel	2	50–54	40–43	2.9–3.2	11.1–22.2		NR	[30, 31]

BR, bendamustine plus rituximab; CR, complete response; DOR, duration of response; EFS, event-free survival; ESHAP, etoposide, methylprednisolone, cytosine arabinoside, platinum; GDP, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin; GemOx, gemcitabine, oxaliplatin; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pola, polatuzumab vedotin; R, rituximab

^a In this trial, GDP was compared with ESHAP

^b In this trial, ESHAP was compared with R-ESHAP

^c In this trial, inotuzumab ozogamicin plus rituximab was compared with the investigator's choice of treatment (inotuzumab ozogamicin plus rituximab)

^d In this trial, lenalidomide was compared with the investigator's choice of treatment (gemcitabine, rituximab, etoposide, or oxaliplatin)

^e In this trial, pixantrone was compared with the investigator's choice of treatment (vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, or gemcitabine)

^f In this trial, pixantrone plus rituximab was compared with gemcitabine plus rituximab

^g In this trial, pola-BR was compared with BR

^h Independent review committee-assessed

ⁱ Digitized estimate from the Kaplan-Meier curve

^j Three-year EFS rate shown

^k One-year EFS rates shown

Qualität der Studien:

- Among the seven included RCTs, the studies by Sehn et al. [11] and Pettengell et al. [21] appeared to have the lowest risk for bias.

Studienergebnisse:

- Endpoint definitions varied between studies limiting potential comparisons. The International Working Group (IWG) 1999–NHL guidelines were the most commonly used criteria to define CR.
- Eleven studies reported median overall survival (OS) [11, 19–22, 25, 26, 29–32] with estimates ranging 5.0–22.2 months (Table 1; in two studies, median OS was not reached). An improvement in median OS was observed with the addition of pola to BR [HR 0.42 (95% CI 0.24–0.75)] [11]. Similarly, median OS for pixantrone was higher than the investigator's choice comparator [HR 0.79 (95% CI 0.53–1.18)]; however, the difference was not statistically significant [21]. In the PIX-306 trial, median OS was lower with pixantrone + rituximab than with gemcitabine + rituximab [22].

- Median OS for R-GemOx ranged from 9.1 [25] to 11.0 months [26], and median OS with tisagenlecleucel ranged from 11.1 [30] to 22.2 months [31]. In addition, three studies reported 1-year OS rates [11, 25, 30]. The OS rate at 1 year was 52% with pola-BR (vs. 24% with BR alone) [11], 48% with tisagenlecleucel [30], and 41% with R-GemOx [25].
- Safety: There was some variation in the safety results presented in the studies; therefore, direct comparisons were not feasible. Rates of anycause adverse events (AEs) were similar with pola-BR vs. BR alone (100% vs. 97.4%) [11]. The most common Grade 3/5 AEs that were higher with addition of pola to BR were cytopenias, febrile neutropenia, and infections [11]. Grade 3/4 AEs occurring in >5% of patients treated with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin were anemia and leukopenia [17].
- Similarly, common Grade 3/4 AEs with R-GemOx were neutropenia (43%), peripheral neuropathy (7%), and thrombocytopenia (43%) [25].

Network-Building Analysis:

- It was not possible to construct a connected network of evidence using data from either RCTs or the broader post-hoc study inclusion. Because of this, conducting an NMA was deemed unfeasible.

Anmerkung/Fazit der Autoren

These findings highlight the paucity of published RCTs to establish the comparative efficacy of treatments for R/R DLBCL, and demonstrate a fragmented treatment landscape and lack of standard of care in this setting.

Referenzen:

11. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):1683.
17. Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(1):41–6.
18. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, et al. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(2):125–8.
21. Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol*. 2016;174(5):692–9.
22. Salles GA, Jurczak W, Andorsky DJ, et al. Results of a Phase 3 randomised multicenter study comparing pixantrone + rituximab with gemcitabine + rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4189

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4,5].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu

optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültig bis: 30.10.2027

Recherche/Suchzeitraum:

- Vom 10.06.2012 bis zum 10.06.2022.
- Am 09.06.2020 fand eine Suche nach relevanten Leitlinien statt. Es wurde jeweils mit den Suchbegriffen „aggressiv“, „diffus“, „DLBCL“, „Lymphom“ und „Hodgkin“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in Medline nach relevanten Leitlinien gesucht
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Website des IQWiG/G-BA mit den Suchbegriffen „DLBCL“ und „Lymphom“ nach Dossierbewertungen gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient*innen mit einem DLBCL beziehen.

LoE/GoR

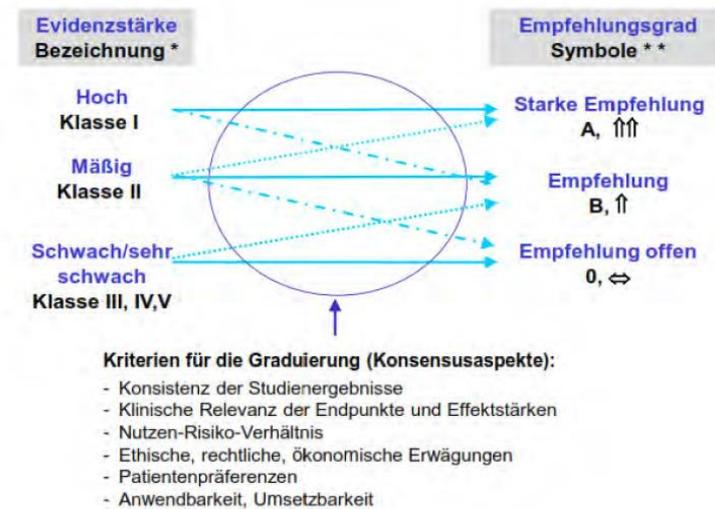
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: 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.	⊕⊖⊖⊖

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	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 wurden 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 in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

Empfehlungen

7. Besondere Subgruppen

7.1. Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit lymphoma)

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen mit einer in diesem Kapitel thematisierten Entität geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	
7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[257] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Die Therapie des DLBCL, NOS sollte außerhalb von klinischen Studien nicht von genetisch definierten Subgruppen abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	
7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	
7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	DLBCL mit alleiniger <i>MYC</i> Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Konsens	
7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Außerhalb von klinischen Studien sollen DLBCL/high-grade B-Zell Lymphome mit <i>MYC</i> Translokation und <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> Translokation analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Empfehlungen Rezidivtherapie

8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Zweitlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	

8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen

Standardtherapie für Patient*innen, die sich für eine Transplantation eignen, war bisher (2021) eine Platin-basierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR T-Zelltherapie in drei randomisierten Studien herausgefordert (Belinda NCT03570892, Transform NCT03575351, ZUMA-7 NCT03391466), deren Ergebnisse 12/2021 erstmals präsentiert wurden. Einschlusskriterium für diese Studien war eine Hochrisiko-Konstellation, die durch die Zeit bis zum Rezidiv/Progress definiert wurde. Daher ist nun bei der Indikationsstellung in der Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen zwischen primär progredienten/früh rezidivierten (< 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, Hochrisiko) und spät rezidivierten Patient*innen (> 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, nicht Hochrisiko) zu unterscheiden.

8.3.1.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit frühem Rezidiv in kurativer Intention

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten. CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[551] , [552] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBST konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT03575351, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den

primären Endpunkt EFS [553]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [551].

Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBST. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % \geq 65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen sAAPI (2-3). Von 180 Patient*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; $P < 0,0001$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9; $P < 0,0001$]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730; $P = 0,027$). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 155 (91%) und 140 (83%) Patient*innen auf, und therapiebedingte Todesfälle traten bei 1 bzw. 2 Patient*innen im axi-cel- bzw. SOC-Arm auf. Bei den mit axi-cel behandelten Patient*innen trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des Grades ≥ 3 bei 11 (6%) Patient*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades ≥ 3 bei 36 (21%) Patient*innen (mediane Zeit bis zum Auftreten 7 d; mediane Dauer 8,5 d). Es traten keine CRS oder NEs des Grades 5 auf. Insgesamt wurde damit die Überlegenheit des neuen Therapieprinzips gegenüber der Standardtherapie bei relativ guter Verträglichkeit klar gezeigt.

Die Q1 2022 verfügbaren Daten für **Lisocabtagen Maraleucel** aus der TRANSFORM Studie sind mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 6 Monaten hinsichtlich der Überlebensparameter noch eingeschränkt sicher beurteilbar [552]. Insgesamt wurden 184 Patient*innen randomisiert, davon 92 Patient*innen in jeder Gruppe. Von 91 behandelten Patient*innen in Arm A (Standardtherapie) erhielten 43 Patient*innen eine HDCTx mit BEAM + autoSZT, von denen 28 eine CR erreichten. Fünfzig Patient*innen wechselten zur Behandlung mit Liso-Cel. In Arm B (experimenteller Arm) erhielten 90 Patient*innen eine Liso-Cel-Infusion; 58 Patient*innen (63 %) erhielten eine Überbrückungstherapie. Für die Arme A und B betrug das mediane EFS 2,3 vs. 10,1 Monate (HR, 0,349; $P < 0,0001$), das mediane PFS 5,7 vs. 14,8 Monate (HR, 0,406; $P = 0,0001$), und die CR-Rate lag bei 39 % vs. 66 % ($P < 0,0001$). Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt dieser Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten (Bereich, 0,9-20,0) noch nicht ausgereift. In Arm B wurde bei 49 % der Patient*innen ein CRS beliebigen Grades festgestellt, bei 37 % ein CRS Grad 1 und bei 11 % ein CRS des Grad 2. Nur 1 Patient*in hatte ein CRS Grad 3 (Beginn an Tag 9, das sich innerhalb von 2 Tagen auflöste). NEs jeglichen Grades wurden bei 12 % der Patient*innen gemeldet und waren ebenfalls überwiegend von niedrigem Grad (Grad 3, 4 %). Es wurden keine CRS oder NEs der Grade 4 oder 5 gemeldet.

Tisagenlecleucel hat in der BELINDA Studie hingegen keinen EFS Vorteil gegenüber der Standardtherapie gezeigt, so dass dieses Produkt in der Zweitlinientherapie nicht angeboten wird [553]. Diese große randomisierte Phase 3 Studie hatte ein Design gewählt, innerhalb dessen bis zur HDCTx im Standardarm oder bis zur CAR T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel im experimentellen Arm bis zu 12 Wochen mit unterschiedlichen Therapien vergehen konnten. Die Leitliniengruppe hat die Einschätzung, dass keine Aussagen auf Basis dieser Studie gemacht werden können.

Referenzen:

551. Locke F, Miklos D, Jacobson C, Perales M, Kersten M, Oluwole O, et al. Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2021; Online ahead of print
552. Kamdar M, Solomon S, Arnason J, Johnston P, Glass B, Bachanova V, 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. 2022;399:2294-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717989/>
553. Bishop M, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-line Tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2021; Online ahead of print: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904798/>

8.3.1.2. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit spätem Rezidiv in kurativer Intention

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosisfähige Patient*innen sollten im Spätrezidiv eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem CD-20 Antikörper Rituximab (z.B. R-GDP, R-DHAP, R-ICE) erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[540], [554], [539] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊕: unerwünschte Ereignisse ⊕⊕⊕⊕: Lebensqualität ⊕⊕⊕⊕: Ansprechraten ⊕⊕⊕⊕: Transplantationsraten	
	Starker Konsens	
8.8	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen, die nach 2-3 Zyklen Induktionstherapie PET/CT-basiert mindestens eine partielle Remission erzielen, sollen eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

1995 konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Transplantation einer alleinigen Immunchemotherapie bei der Zweitlinienbehandlung aggressiver NHL überlegen ist. Der Erfolg hängt von den auch aus der primären Therapie bekannten klinischen Risikofaktoren des IPI und dem Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie ab [541], [555], [556]. Es ist Praxis, vor HDCT eine konventionelle Salvagetherapie zur Verminderung der Tumormasse durchzuführen. Die etablierten Protokolle zur Induktionsbehandlung in der Zweitlinie enthalten Substanzen, die in der Primärtherapie nicht verwendet wurden oder wirksame Substanzen der primären Therapie in veränderter Dosierung und Applikationsform (z.B. Dauerinfusion anstelle von Bolusgabe). Als Standard gilt eine **Platinbasierte Polychemotherapie**. Nach dem Wirksamkeitsnachweis für **Rituximab** in der Primärtherapie wurden auch die konventionellen Chemotherapiekombinationen der Salvagetherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert.

In einer randomisierten Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patient*innen, die ohne Rituximab vorbehandelt waren, die Anwendung einer solchen Kombination der alleinigen Salvage-Chemotherapie überlegen ist [557]. Es ist ungeklärt, ob bei Vorbehandlung mit Rituximab eine Re-Therapie mit dem Antikörper sinnvoll ist und ein erneutes Ansprechen erwartet werden kann. Obwohl nicht eindeutig durch prospektiv randomisierte Studien als unterlegen bewiesen, findet in der Praxis keine Verwendung reiner Chemotherapie-Protokolle zur Induktion in der 2. Therapielinie mehr statt, sondern es erfolgt die kombinierte Gabe mit dem CD-20 Antikörper Rituximab.

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosisstherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltete. Bei diesen Patient*innen wurde eine Gesamtansprechraten der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

Ein weiterer randomisierter Vergleich im Kontext der autologen SZT zwischen zwei platinhaltigen Salvagetherapien verglich das etablierte **R-DHAP** Schema mit einer Kombination aus Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin (**R-GDP**). Hierbei erwies sich R-GDP als gleich effektiv aber deutlich weniger toxisch als R-DHAP, so dass R-GDP gegenwärtig als Standard der Induktionstherapie in der Zweitlinie angesehen werden kann [554]. Für Patient*innen mit vorgeschädigter Niere stehen als Alternativen R-ICE mit Carboplatin oder R-GemOx(aliplatin) zur Verfügung.

Ein Versuch, Rituximab durch den alternative anti-CD 20 Antikörper Ofatumumab zu ersetzen, erbrachte keine positiven Resultate [540].

Patient*innen, die mindestens eine partielle Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten in der Regel eine konsolidierende Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Patient*innen, die keine Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten wegen mangelnder Erfolgsaussichten in der Regel keine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation. Die meisten prospektiven Studien die in diesem Bereich verschiedene Modalitäten der Induktionstherapie oder den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantat selbst untersuchten, führten diese nur bei Vorliegen einer partiellen oder vollen Remission durch. Nicht gesichert, weil nicht extensiv untersucht, ist der Stellenwert einer **autologen Stammzelltransplantation** bei Patient*innen, die nur eine stabile Erkrankung bei aber guter Krankheitskontrolle erreicht haben. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass solche Patient*innen unter Umständen nach einer weiteren, differenter Immunchemotherapie nach einer autologen SZT längerfristige Remissionen in mehr als 40% der Fälle erreichen konnten [558].

Da durch eine alleinige Immunchemotherapie in der Zweitlinientherapie keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden können, erhalten Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL nach erfolgter Induktionstherapie eine **Hochdosischemotherapie** (HDCT) mit nachfolgender **autologer Stammzelltransplantation** (autoPBSCT). Eine Vielzahl von nicht-randomisierten Studien ergab sehr gute Resultate für das progressionsfreie Überleben, die eine Überlegenheit von HDCT und autoPBSCT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie vermuten ließen [559], [560], [561], [562]. Die PARMA-Studie verglich bei Patient*innen mit gutem Ansprechen (CR, PR) auf eine Vorphase mit 2 Zyklen DHAP die Wirksamkeit von 3 weiteren Zyklen DHAP mit einer HDCT (BEAC: BCNU, Etoposid, ARA-C, Cyclophosphamid) und zeigte einen signifikanten Vorteil für die Hochdosistherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Überleben. Dieser Vorteil konnte auch in einer langfristigen Nachbeobachtung der Patient*innen bestätigt werden. Die HDCT gilt seither als Standardvorgehen für alle Patient*innen mit chemotherapie-sensiblen Rezidiv eines aggressiven NHL.

Zu den am meisten verwendeten HDT-Protokollen zählen **BEAM** (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) und **CVB** (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). Im Fall von Versorgungsengpässen kann BCNU durch Thiotepa ersetzt werden [563]. Protokolle unter der Verwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI-Cyclophosphamid) sind wegen der in der Primärtherapie durchgeführten Radiatio häufig nicht anwendbar. Busulfan-haltige Protokolle zeigen in nicht-randomisierten Studien eine angemessene Aktivität gegen NHL [564], [565].

Ob in dieser Situation einen gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie Überlebensvorteile bieten könnte, kann aus den aktuell verfügbaren randomisierten Studien bei Patient*innen mit frühem Rezidiv oder Progress nicht sicher abgeleitet werden. Diese Frage sollte in Studien geklärt werden.

Referenzen:

539. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15

540. van Imhoff G, McMillan A, Matasar M, Radford J, Ardeschna K, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab versus Rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. J Clin Oncol. 2017;35:544-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>

554. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, 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 LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen

Die Prognose von Patient*innen nach Rezidiv bzw. Progress eines DLBCL, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, war in der Vergangenheit wegen fehlender gut verträglicher und zugleich wirksamer Therapieoptionen begrenzt. Die Patient*innen mit primär refraktärer Erkrankung wiesen dabei ein besonders ungünstigen Krankheitsverlauf auf. Die mediane Überlebenszeit wurde in einer Analyse aus einer prospektiv

randomisierten Erstlinien-Studie in dieser Situation mit weniger als 6 Monaten ermittelt [566]. Mit der Einführung neuer Therapiemodalitäten wie der Therapie mit Antikörpern, „antibody-drug conjugates“ (ADC), CAR T-Zellen oder zukünftig bispezifischen Antikörpern kann jetzt aber auch vielen älteren Patient*innen mindestens eine Therapieoption angeboten werden, die zumindest Aussicht auf eine langanhaltende Remission bieten kann.

8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab und Lenalidomid angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[567] , [568] , [569] , [570] ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Sicherheit ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Kontrolle ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Es gibt mehrere zugelassene und verfügbare Optionen in der Therapie von nicht Hochdosis-fähigen Patient*innen in der Zweitlinie, die nicht gegeneinander in prospektiven Studien getestet wurden, so dass keine Aussagen zu den jeweiligen Nutzen-Risiko Profilen im Vergleich untereinander gemacht werden kann. [...] Als Standardtherapie von Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL, die sich nicht für eine HDCT und autoPBSCT Stammzelltransplantation eignen, hat sich die Kombination von **Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin** etabliert [550], [571]. Die Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) hat im klinischen Alltag bei sehr alten und komorbiden Patient*innen zur Remissionsinduktion vor allem wegen der guten ambulanten Durchführbarkeit einen Stellenwert erlangt [572], [573]. Die relativ guten Ansprechraten (Overall Response Rate 32% - 61%) werden allerdings nur vereinzelt von längerfristigen Remissionen begleitet, so dass die Kombination BR in der Regel in palliativer Intention verabreicht wird. Die Kombination ist nicht in prospektiv randomisierten Studien geprüft.

Mit **Polatuzumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.7 Monaten (95%-KI: 2.1 - 4.5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6.2 - 13.9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4.7 Monaten (3.7 - 8.3) auf 12.4 Monaten (9.0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20.0 bis 22.5 Monaten) für diese Patient*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E), ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

Der anti-CD19 Antikörper **Tafasitamab** hat als Monosubstanz bei rezidivierten DLBCL Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autoSZT eignen, eine Gesamtansprechrate von 26% bei

guter Verträglichkeit gezeigt, was Anlass zur Weiterentwicklung geboten hat [577]. Diese erfolgte dann aufgrund präklinischer Daten in Kombination mit Lenalidomid in der L-MIND Studie [568], [578]. In dieser multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-2-Studie wurden Patient*innen über 18 Jahre mit histologisch gesichertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom rekrutiert, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit ein bis drei systemischen Therapien (mit mindestens einer anti-CD20-Therapie) ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung hatten, die keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie und konsolidierende autologe Stammzelltransplantation waren, einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status von 0-2 hatten und bei Studienbeginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Patient*innen erhielten Tafasitamab intravenös (12 mg/kg) und orales Lenalidomid (25 mg/Tag) für bis zu 12 Zyklen (je 28 Tage), gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie (bei Patient*innen mit stabiler Erkrankung oder besser) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit einem objektiven Ansprechen gemäß den Ansprechkriterien der International Working Group für maligne Lymphome von 2007, also nicht PET-basiert [55]. Zwischen 01.2016 und 11.2017 wurden 156 Patient*innen gescreent, 81 wurden rekrutiert, von denen 80 mindestens eine Dosis von sowohl Tafasitamab als auch Lenalidomid erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,2 Monate und 48 (60%; 95%-KI: 48-71) von 80 auswertbaren Patient*innen hatten ein objektives Ansprechen: 34 (43%; 95%-KI: 32-54) eine komplette Remission und 14 (18%; 95%-KI: 10-28) eine partielle Remission. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse \geq Grad 3 waren Neutropenie (48%), Thrombozytopenie (17%) und febrile Neutropenie (12%), was allein durch die Komedikation mit Lenalidomide erklärbar ist. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 41 (51 %) von 81 Patient*innen auf. Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren Lungenentzündung (6%), febrile Neutropenie (6%), und Lungenembolie (4%). Aufgrund der L-MIND Ergebnisse wurde die Zulassung bei der EMA beantragt, es erfolgte im Juni 2021 eine positive Begutachtung und Empfehlung durch das „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“, so dass die Zulassung in 2021 erfolgt ist.

Von großem Interesse sind Überlebensdaten. Auch wenn sich die üblichen Risikofaktoren für Überlebensparameter auch innerhalb der L-MIND Studie wiederfinden, so scheint sich nach etwa 30 Monaten ein Plateau für das PFS und OS in dieser Studie zu bilden [579], [567].

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit \geq 2 vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [580].

Referenzen:

550. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028/>

568. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati A, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>

569. Sehn L, Herrera A, Flowers C, Kamdar M, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>

571. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>

572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>

573. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim S, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:2103-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650408/>

580. Maddocks K, Duell J, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Liberati A, de Vos S, et al. Long-term subgroup analyses from L-Mind, a phase II study of Tafasitamab (MOR208) combined with Lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020;136:19-21

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen mit Befall in prinzipiell bestrahlbarer Lokalisation, die sich nicht für eine systemische Therapie eignen, soll die Möglichkeit einer lokalen Strahlentherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.3.3. Konsolidierende Strahlentherapie

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[257] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Retrospektive Analysen von Studien aus der prä-Rituximab und prä-PET Ära haben Hinweise erbracht, dass PatientInnen von einer konsolidierenden Strahlentherapie profitieren können [541], [582]. Prospektiv randomisierte Daten existieren zu dieser Frage mit den aktuellen Therapien nicht. Die Empfehlung basiert daher auf den aus der Erstlinientherapie des DLBCL gewonnenen Erkenntnissen (siehe Kapitel 6).

8.4. Therapie des ≥ 2. Rezidivs

Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Die Darstellung der Therapieoptionen erfolgt somit nur zur besseren Übersicht nach diesen klinisch relevanten Kategorien. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden. Für alle Situationen gilt, dass weitere Evidenz zur besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen Optionen generiert werden sollte und die Behandlung der Patient*innen im Rahmen klinischer Studien hierfür geeignet ist. Alternativ kann auch durch die Dokumentation der Regelversorgung in Registern Evidenz gewonnen werden.

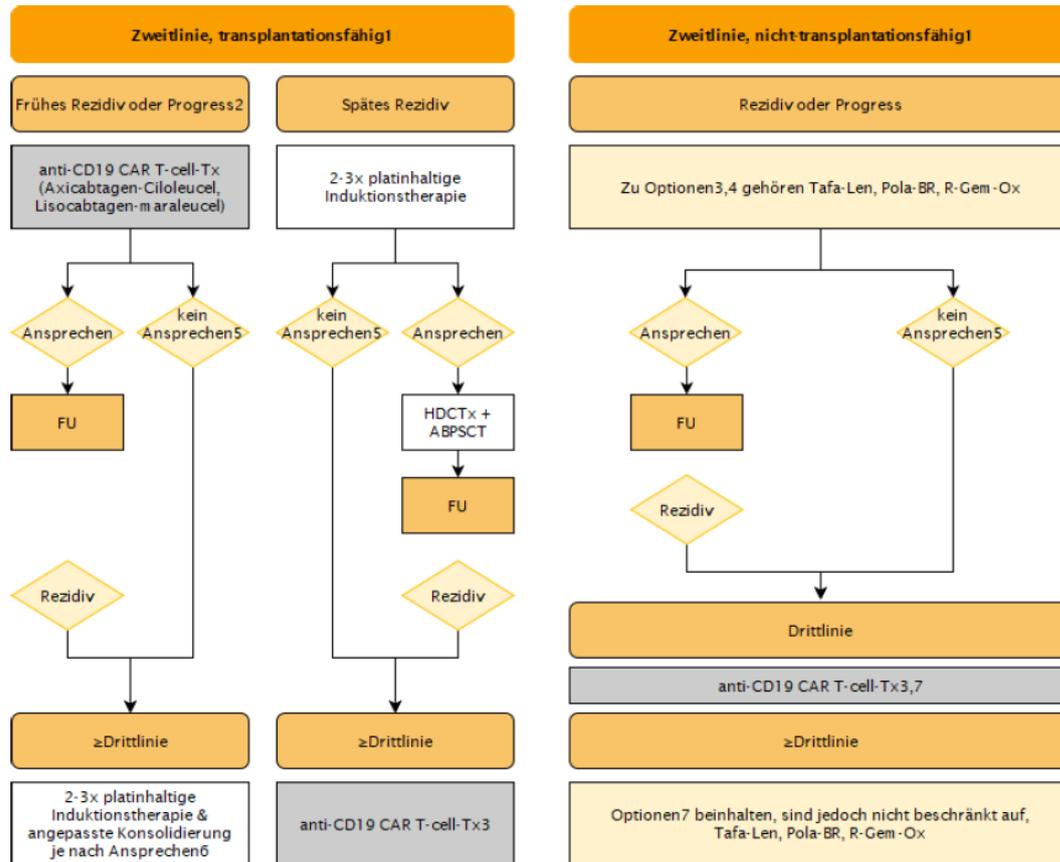


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

¹ Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.
² Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.
³ Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.
⁴ Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.
⁵ Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.
⁶ Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.
⁷ In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.
 ABPSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

8.4.1. Therapie des ≥ 2. Rezidivs in primär kurativer Intention

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Eine Priorisierung der zugelassenen Produkte ist nicht möglich, da kein direkter Vergleich vorliegt und der indirekte Vergleich aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien und unterschiedlicher Klassifikationssysteme für die Erfassung und Therapie von CAR-spezifischen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Die Indikation muss individuell gestellt werden. [...] Insgesamt gibt es für dieses Therapieprinzip im Vergleich zu anderen Optionen in dieser klinischen Situation die meisten Daten aus prospektiv kontrollierten Studien, weshalb die Empfehlung zur Evaluation dieser Therapie relativ gut begründet ist. Krankheits-assoziierte Risikofaktoren für das Versagen der CAR T-Zelltherapie sind auch für alle anderen Therapieoptionen relevante Risikofaktoren, so dass die bekannten Risikofaktoren in der Abwägung verschiedener Therapieoptionen keinen Anhalt bieten. Klinisch relevante Unterschiede bestehen hinsichtlich der Verträglichkeit der verschiedenen Optionen. Bei kurativem Therapieziel ist hier insbesondere die allogene Stammzelltransplantation zu diskutieren. Unabhängig von diesen Überlegungen ist durch die positiven ZUMA-7 und TRANSFORM Studien bereits in der Zweitlinientherapie die CAR T-Zelltherapie bei Hochdosis-fähigen Patient*innen indiziert. Sollte eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinientherapie durchgeführt worden sein, so gibt es keine belastbaren Daten für den Stellenwert der Wiederholung dieses Therapieprinzips.

8.13	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Daten zur allogenen Stammzelltransplantation (allosZT) in der dritten oder höheren Therapielinie im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu einer Standardtherapie aus prospektiv randomisierten Studien existieren nicht. Dieser Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass es bis zur Zulassung der CAR T-Zelltherapie in dieser Situation keine Standardtherapie gab. Es gibt Daten aus einer einzigen prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie [592]. Daten dieser Studie sind ein wichtiger Teil der Grundlage des GBA-Beschlusses „Allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) Stand: 19. Dezember 2019“.

Referenzen:

592. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, 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;15:757-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827808/>

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) hat bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung ein kuratives Potential. Das Versagen einer Zweitlinien Salvage-Therapie kann durch eine weitere Salvage-Therapie in manchen Fällen überkommen werden. Ist dies der Fall, kann die konsolidierende Hochdosischemotherapie langfristige Remissionen ermöglichen.

8.4.2. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär palliativer Intention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“)

In diesen Therapiesituationen gibt es viele Optionen, die konventionelle Immunchemotherapie, „antibody-drug conjugates“ (ADC), Antikörper und zielgerichtete Substanzen („small molecules“) umfassen. Da es keine vergleichenden Studien mit einer gemeinsamen Standardtherapie gibt, sind Aussagen zur relativen Wirksamkeit der verschiedenen Optionen mit großer Unsicherheit behaftet. Im klinischen Alltag müssen deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abgewogen werden. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL in palliativer Intention ist die Remissionsinduktion zur Kontrolle oder Minderung Krankheitsbedingter Beschwerden. In der palliativen Situation erscheint es oft angemessen, eine Therapie mit einer möglichst geringen Belastung der Patient*innen zu wählen. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention ist die Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung der geplanten Therapie („Bridging“). Sowohl die CAR T-Zelltherapie als auch die allogene SZT benötigen in der klinischen Praxis oft mehrere Wochen bis zur Anwendbarkeit. Diese Zeit muss möglichst ohne weiteren Progress der Grunderkrankung gestaltet werden, um das Potential der kurativ intendierten Therapie voll auszuschöpfen. In dieser Indikation ist das Potential zur Remissionsinduktion relativ zur Verträglichkeit tendenziell höher zu bewerten.

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	<p>Für Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Grundsätzlich sind keine prospektiv vergleichenden Studien zu den verschiedenen Therapieoptionen verfügbar, so dass für jede*n Patient*in das Nutzen-Risiko Verhältnis aller Optionen individuell abzuwägen ist.

Die Datenlage zu **Polatuzumab** Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, sowie für **Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid** ist in der Zweitlinientherapie beschrieben und diskutiert (siehe Kapitel 8.3.2).

Die Indikation zu einer erneuten Immunchemotherapie ist vor allem von der Art der Vortherapien und der Dauer der letzten Remission abhängig. Es gibt keine Hinweise, dass eine Polychemotherapie in einer palliativen Therapiesituation einen Vorteil hinsichtlich Überlebensendpunkten oder Lebensqualitätsaspekten gegenüber einer Monotherapie, jeweils in Kombination mit einem CD20 Antikörper, hat. Polychemotherapien sind jedoch regelhaft toxischer als Monotherapien, so dass die

Indikation für eine Polychemotherapie mit Blick auf das palliative Therapieziel in der Regel kritisch zu stellen ist.

Es gibt zahlreiche verfügbare geno- und zytotoxische Medikamente, die hier nicht alle diskutiert werden können. Unterschiede liegen in der Applikationsform (intravenös zum Beispiel Pixantrone, Gemcitabin, Bendamustin oder oral zum Beispiel Etoposid oder Trofosamid), und vor allem dem Nebenwirkungsspektrum. Die Indikation für einen bestimmten Wirkstoff wird durch viele Faktoren beeinflusst. Sie richtet sich in der Regel nach den bereits stattgehabten Therapien, um erfolglose Wiederholungen zu vermeiden, nach bestehenden Komorbiditäten, deren Verschlechterung durch bekannte Nebenwirkungen zu erwarten wäre, und nach Alter, Allgemeinzustand und zu erwartender Überlebenszeit, um die Therapieintensität an diese Gegebenheiten anzupassen. In der größten Studie wurde die Kombination von **Pixantrone** und **Rituximab** gegen **Gemcitabin** und **Rituximab** prospektiv randomisiert geprüft [602]. Diese Arbeit bietet einen Anhalt, welche Ergebnisse mit diesem palliativen Ansatz zu erwarten sind. Insgesamt wurden 312 Patient*innen randomisiert (mittleres Alter 73 Jahre). Das mediane PFS betrug 7,3 Monate mit Pixantron + Rituximab (PIX + R) und 6,3 Monate mit Gemcitabin + Rituximab. Das mediane OS betrug 13,3 Monate mit PIX + R und 19,6 Monate mit GEM + R. Die ORR betrug 61,9% bzw. 43,9% und die CR-Rate 35,5% bzw. 21,7%. **Bendamustin in der Kombination mit Rituximab** erscheint im indirekten Vergleich etwas weniger effektiv [572]. In einer Phase II Studie betrug die ORR 45,8% (CR Rate 15,3%, PR Rate 30,5%). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten. Zu den hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gehörten Neutropenie (36 %), Leukopenie (29 %), Thrombozytopenie (22 %) und Anämie (12 %). Die Toxizität ist abhängig von der Dosierung, die hier bei 120 mg/m²/d an 2 Tagen lag. Die Möglichkeit einer geringeren Dosierung von 90 mg/m²/d ist in palliativer Intention zu bedenken.

[...] Ein wichtiges molekular identifiziertes Ziel ist die onkogene Aktivierung des B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweges. Der ABC-COO Subtyp des DLBCL erwirbt selektiv Mutationen, die eine chronisch aktive BCR-Signalübertragung zur Folge haben. **Ibrutinib**, ein Inhibitor der BCR-Signalübertragung, hat in einer klinischen Phase 1/2 Studie, an der 80 Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL teilnahmen, bei 37% (14/38) der Patient*innen mit ABC-DLBCL zu einem vollständigen oder teilweisen Ansprechen geführt, aber nur bei 5% (1/20) der Patienten mit GCB-DLBCL (P = 0,0106)[589]. ABC-type DLBCL mit Mutationen in CD79A/B sprachen häufig auf Ibrutinib an (5/9; 55,5%), insbesondere solche mit gleichzeitigen MYD88 Mutation (4/5; 80 %), was sich durch die Kooperation zwischen den BCR- und toll-like Rezeptor-Signalwegen vereinbar ist. Absolut die meisten Remissionen traten jedoch bei ABC-DLBCL auf, die keine BCR-Mutationen aufwiesen (9/29; 31 %), was darauf hindeutet, dass die onkogene BCR-Signalübertragung bei ABC keine BCR-Mutationen erfordert und durch nicht genetische Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Verträglichkeit von Ibrutinib in dieser Studie unterschied sich nicht von dem bekannten Verträglichkeitsprofil aus dem zugelassenen Bereich, so dass für selektionierte ABC oder non-GCB DLBCL Patienten Ibrutinib eine gute Option zur Remissionsinduktion sein kann. Die Remissionen sind in der Regel nicht dauerhaft und sind von weiteren Maßnahmen zu konsolidieren. Ibrutinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Ebenfalls tendenziell beim non-GCB DLBCL etwas wirksamer als beim GCB-type scheint **Lenalidomid** zu sein. In einer randomisierten Studie erhielten 102 DLBCL-Patient*innen (nach IHC: non-GCB, n = 54; GCB, n = 48) 1 Dosis Lenalidomid oder eine Therapie nach Maßgabe des Behandlers („investigator’s choice“, IC) [603]. Insgesamt hatten Lenalidomid-behandelte Patient*innen eine ORR von 27,5 % gegenüber 11,8 % bei IC (die ORRs waren unabhängig vom IHC-definierten DLBCL-Subtyp ähnlich). Das mediane PFS war bei Patient*innen, die Lenalidomid (13,6 Wochen) im Vergleich zu IC (7,9 Wochen; P = 0,041) länger. Im Gegensatz zur BTK Inhibition mit Ibrutinib ist Lenalidomid bei GCB-type DLBCL nicht wirkungslos. Für die Kombination von Lenalidomid und Ibrutinib wurden bei non-GCB DLBCL Patient*innen ebenfalls Ansprechraten im oben genannten Bereich berichtet [604]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist. Durch die Zulassung von Lenalidomid in Kombination mit Tafasitamab in frühere Linien, wird es selten zu der Fragestellung kommen, Lenalidomid als single agent in dieser späten Linien kommen.

Unabhängig vom der COO ist die Blockade des nukleären Exports ein neues Wirkprinzip, bei dem das Exportin1-Protein (XP01) inhibiert wird. Der oral verfügbare Inhibitor **Selinexor** bindet an XP01 und stoppt blockiert somit den Export von Tumorsuppressoren aus dem Zellkern [605]. Selinexor ist durch die FDA seit 2021 für das rezidivierte oder refraktäre DLBCL zugelassen. Die FDA Zulassung basiert auf der SADAL Studie, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Studie bei Patient*innen mit DLBCL, die zuvor 2 bis 5 Therapien erhalten hatten. An der Studie nahmen 134 Patient*innen teil, die wöchentlich 60 mg Selinexor erhielten [588]. Die wichtigsten Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Die ORR für die Behandlung betrug 29%, wobei 13% der Patienten eine CR erreichten. Von den 39 Patient*innen, die zumindest eine PR erreichten, hielten 38% die Dauer des Ansprechens mindestens 6 Monate lang aufrecht, und 15% hatten eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind bei DLBCL Patienten Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall,

Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verstopfung, Erbrechen und Pyrexie. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei fast der Hälfte aller Patient*innen auf (46%), am häufigsten waren dies Infektionen. Selinexor ist aktuell nicht (Stand 01/2022) durch die EMA zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Die Überlegung, bei ausgewählten Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL eine **Strahlentherapie (RT)** als Teil des Salvage-Programms in Betracht zu ziehen, stützt sich auf Daten zu den Rückfallmustern und auf retrospektive Serien, die eine verbesserte lokale Kontrolle und bessere klinische Ergebnisse bei Patient*innen zeigen, die eine RT im Rahmen einer autoSZT erhalten haben. Bei Patient*innen, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, kann die RT eine wirksame Linderung von Lymphom-bedingten Beschwerden bewirken, wenn die rezidierte/refraktäre Erkrankung lokalisiert ist. Es wurden in einer größeren retrospektiven Arbeit 370 Anwendungen palliativer RT bei 217 Patient*innen ermittelt. Die Analyse dieser RT zeigte ein klinisches und/oder radiologisches Ansprechen bei 230 (83%) der 276 Behandlungen. Die lokale Kontrolle nach palliativer RT betrug nach 6 Monaten 66,7 %. Das Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie und eine geringere Läsionsgröße waren mit besseren lokalen Progressionsraten verbunden (HR, 0,2; P < .001 bzw. HR, 0,5; P = .020). Die Faktoren der RT-Dosisfraktionierung waren in keiner Analyse signifikant. Die Strahlentherapie kann somit als eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation gelten.

Referenzen:

572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
602. Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, Belada D, Georgiev P, Quick D, et al. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol.* 2020;188:240-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879945/>
603. Czuczman M, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton K, Wagner-Johnston N, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of Lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4127-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381416/>
604. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan D, Dang N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood.* 2019;134:1024-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331917/>
605. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat J, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e511-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589977/>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [2].

B-Cell Lymphomas; Vers. 05.2022.

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL ab dem 2. Rezidiv und Empfehlungen für rezidiertes oder refraktäres HGBL, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
(⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)

- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines[®] for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in DLBCL published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen:

High-Grade B-Cell Lymphomas (HGBL):

	HGBL with MYC and BCL2 or BCL6 translocations (Double-/Triple-Hit Lymphomas)	HGBL, NOS ^e
Definition ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Large B-cell lymphomas with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 as detected by FISH or standard cytogenetics are known as "double-hit" lymphomas. If all three are rearranged, they are referred to as "triple-hit" lymphomas. ▶ The vast majority are germinal center B-cell-like lymphomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cases that appear blastoid or cases intermediate between DLBCL and BL, but which lack an MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement. • This category excludes patients with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 or clear DLBCL.
Clinical presentation	<ul style="list-style-type: none"> • Often present with poor prognostic parameters, such as elevated LDH, bone marrow and CNS involvement, and a high IPI score. • These patients are at higher risk for CNS involvement (See BCEL-A 2 of 2) 	
Treatment ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial is recommended. • Consolidative ISRT is preferred for localized disease.^d While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP may be associated with a sub-optimal outcome. Could be considered for low-risk IPI patients. ▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients ▶ DA-EPOCH-R • Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered: <ul style="list-style-type: none"> ◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) ◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine) • Relapsed/refractory disease, see BCEL-8. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial is recommended. • Consider consolidative ISRT for early-stage disease.^d • While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP ▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients ▶ DA-EPOCH-R • Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered <ul style="list-style-type: none"> ◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) ◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine) • Relapse/Refractory Disease, BCEL-8.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[See footnotes and references \(HGBL-A\)](#)

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

HGBL-1

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

References:

- Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
 Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.
 Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
 Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
 Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467.

Footnotes

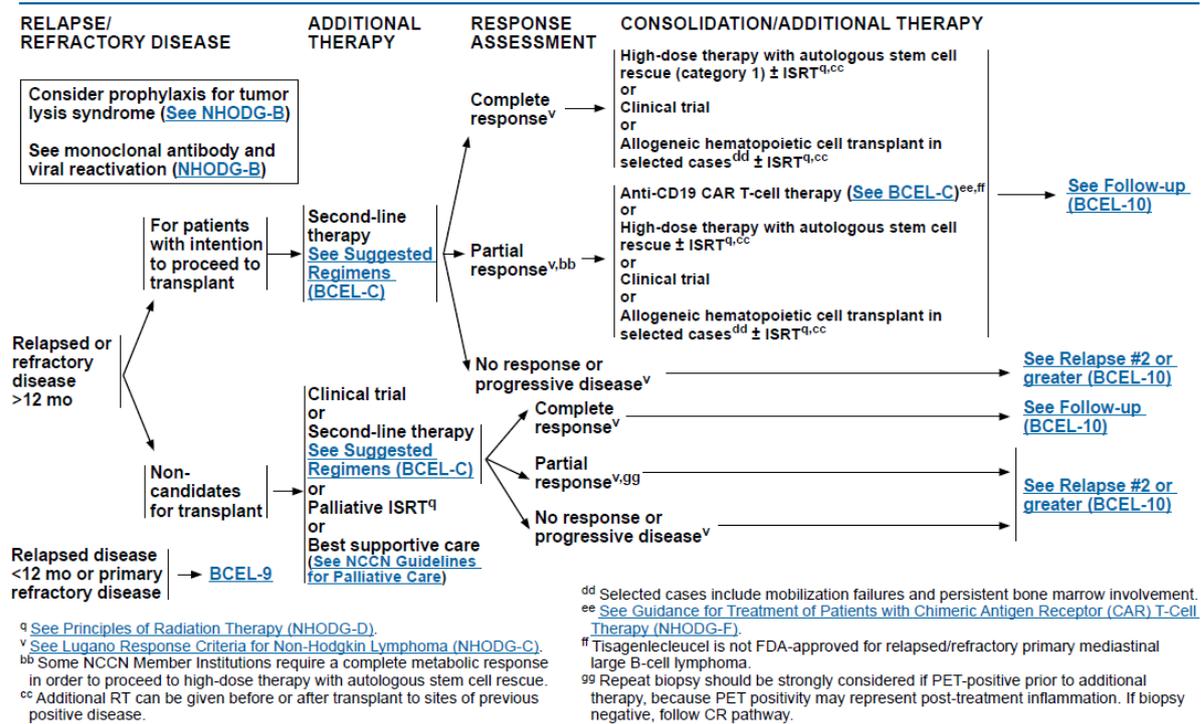
- ^a In the 2017 revised WHO classification of lymphomas, DLBCL, double hit has been designated in a unique category called HGBL with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*.
^b Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tuxetan.
^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.
^d See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).
^e See [Special Considerations for Adolescent and Young Adult Patients \(AYA\) with B-Cell Lymphomas \(NHODG-B 5 of 5\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HGBL-A

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

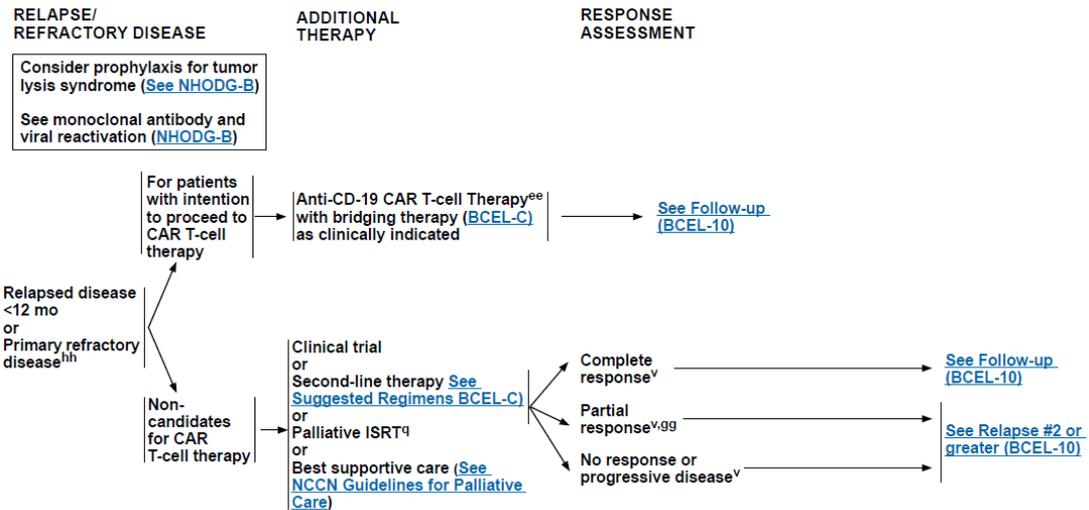
Empfehlungen Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-8

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



^q See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^v See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

^{ee} See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

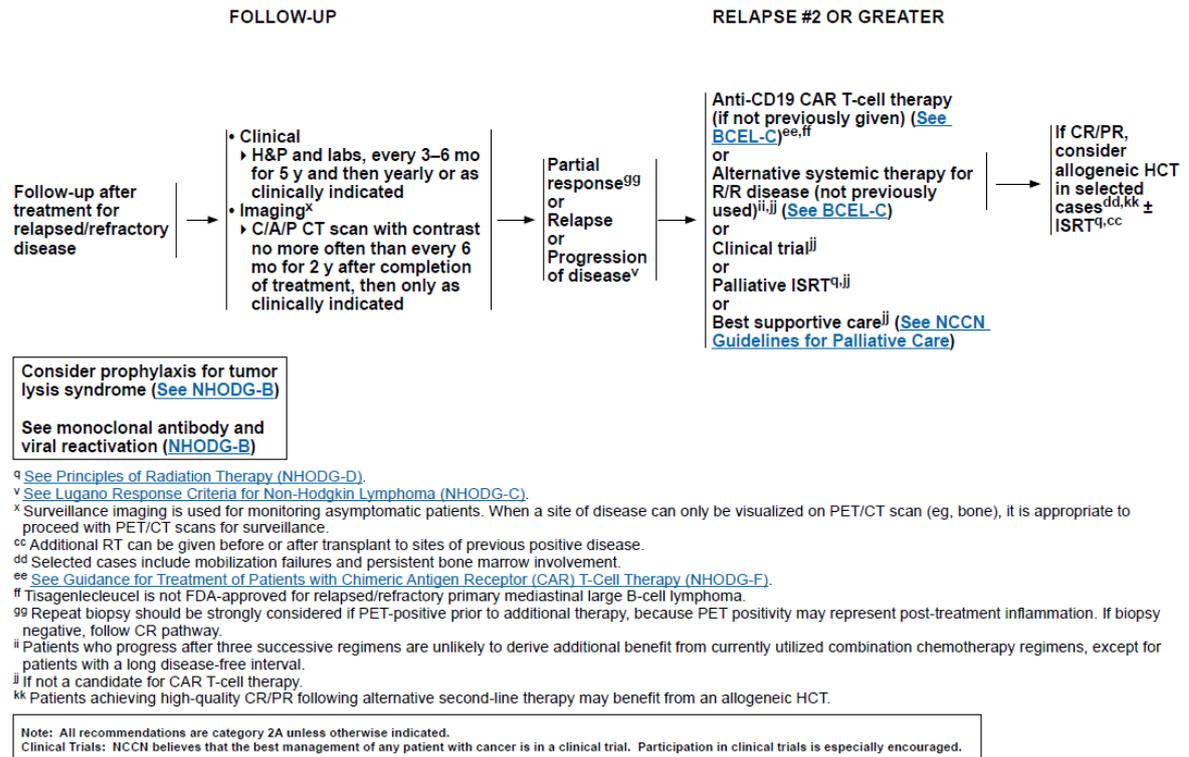
^{gg} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

^{hh} Management of localized refractory disease is uncertain. RT ± chemoimmunotherapy followed by high-dose therapy with stem cell rescue may be an option for some patients.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-9

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



^q See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^v See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

^x Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^{cc} Additional RT can be given before or after transplant to sites of previous positive disease.

^{dd} Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

^{ee} See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

^{ff} Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.

^{gg} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

ⁱⁱ Patients who progress after three successive regimens are unlikely to derive additional benefit from currently utilized combination chemotherapy regimens, except for patients with a long disease-free interval.

^{jj} If not a candidate for CAR T-cell therapy.

^{kk} Patients achieving high-quality CR/PR following alternative second-line therapy may benefit from an allogeneic HCT.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-10

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^b

SECOND-LINE THERAPY ^{d,i,j} (intention to proceed to transplant)	SECOND-LINE THERAPY ^{d,i,j} (non-candidates for transplant)
<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab 	<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOx ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piq ± bendamustine ± rituximab^{k,l} • Tafasitamab-cxix^m + lenalidomide <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • DA-EPOCH ± rituximab • GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3) • Rituximab <p>Useful in certain circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin for CD30+ diseaseⁿ • Bendamustine^k ± rituximab (category 2B) • Ibrutinib^{n,o} (non-GCB DLBCL) • Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL) <p>Anti-CD19 CAR T-cell Therapy^f</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lisocabtagene maraleucl (category 2B)
<p style="background-color: #e0e0e0;">SECOND-LINE THERAPY (relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucl (category 1) ▶ Lisocabtagene maraleucl 	
<p style="background-color: #e0e0e0;">ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS (Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis) 	<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p> <p>See First-line Therapy on BCEL-C 1 of 6.</p> <p>See Third-Line and Subsequent Therapy on BCEL-C 3 of 6.</p> <p>See Footnotes on BCEL-C 4 of 6.</p>

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

CONSOLIDATION AFTER ALTERNATE SECOND-LINE THERAPY
<ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^p for CR/PR following alternative second-line therapy
THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^q
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucl ▶ Lisocabtagene maraleucl ▶ Tisagenlecleucl^s • Loncastuximab tesirine-lpyl^{m,t} • Selinexor (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)^u

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).
See Second-line Therapy on [BCEL-C 2 of 6](#).
See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See [NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
FOOTNOTES**

- ^a See references for regimens on [BCEL-C 5 of 6](#) and [BCEL-C 6 of 6](#).
- ^b Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.
- ^c In RCHOP-21, may consider increasing dose of rituximab to 500 mg/m² in men >60 y.
- ^d Inclusion of any anthracycline or anthracenedione in patients with impaired cardiac functioning should have more frequent cardiac monitoring.
- ^e There are limited published data regarding the use of these regimens; however, they are used at NCCN Member Institutions for the first-line treatment of DLBCL for patients with poor left ventricular function, very frail patients, and patients >80 years of age with comorbidities.
- ^f There are limited data for treatment of early-stage disease with these regimens; however, short-course chemotherapy + RT for stage I–II disease is practiced at NCCN Member Institutions.
- ^g If upward dose adjustment is necessary, doxorubicin should be maintained at base dose and not increased.
- ^h Concurrent high-dose methotrexate with dose-adjusted EPOCH can result in unacceptable toxicities.
- ⁱ If additional anthracycline is administered after a full course of therapy, careful cardiac monitoring is essential. Dexrazoxane may be added as a cardioprotectant.
- ^j Rituximab should be included in second-line therapy if there is relapse after a reasonable remission (>6 mo); however, rituximab should often be omitted in patients with primary refractory disease.
- ^k In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.
- ^l Bendamustine, rituximab, and polatuzumab vedotin-piqi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL or HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.
- ^m It is unclear if tafasitamab or loncastuximab tesirine or if any other CD-19 directed therapy would have a negative impact on the efficacy of subsequent anti-CD19 CAR T-cell therapy.
- ⁿ Brentuximab vedotin and ibritumab are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.
- ^o See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-F\)](#).
- ^p Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.
- ^q Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([BCEL-C 2 of 6](#)) that were not previously used.
- ^r See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).
- ^s Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.
- ^t Loncastuximab tesirine is FDA approved for relapsed or refractory DLBCL, high-grade B-cell lymphoma (HGBL) with translocation of MYC and BCL2 and/or BCL6 (double/triple-hit lymphoma), and HGBL, NOS, as well as DLBCL arising from FL and MZL.
- ^u Selinexor is FDA approved only for DLBCL and transformed DLBCL arising from FL.

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
REFERENCES**

Second-line and Subsequent Therapy (continued)

CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) ± rituximab
Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.

DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ± rituximab
Mey UJ, Orloff KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.

Rigacci L, Fabrizi A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.

EPOCH + rituximab
Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Joost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.

ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab
Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in relapsed and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Aman M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study. Haematologica* 2008;93:1829-1836.

GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin or carboplatin) ± rituximab
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.

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.

GemOX (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with relapsing/diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;90:127-132.

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.

Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsing/diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.

Gemcitabine, vinorelbine, rituximab
Papageorgiou ES, Tsigiotis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.

Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.

Ibrutinib
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.

ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab
Kewairamani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

Lenalidomide ± rituximab
Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.

Czuczman MS, Tmery M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.

Tafasitamab + lenalidomide
Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-988.

Third-line and Subsequent Therapy
Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.

CAR T-Cell Therapy
Axicabtagene ciloleucel
Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.

Loke 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.

Lisocabtagene maraleucel
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(10254):839-852.

Kamdar M, Solomon SR, Arnsason 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

Tisagenlecleucel
Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [3].

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben², externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

[...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation. [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-

² In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Recommendations

Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.
- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the Guideline Committee (GC) were able to make about allogeneic transplantation.

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen:

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):671-678.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, 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(31):3490-3496.

Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.

Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.

Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.

Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.

Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.

van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.

Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.

Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. Chinese Journal of Clinical Oncology 2011;38(18):1107-1110.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2022)
am 12.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBl):ti,ab,kw
15	{OR #12-#14}
16	{OR #6, #9-#11, #15}
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
14	((#13) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
14	((#13) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.01.2023]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
4. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
5. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
6. **Shargian L, Raanani P, Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Gurion R.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2022;198(5):838-846.
7. **Thureson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J.** A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Adv Ther 2020;37(12):4877-4893.

8. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of Anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory Large B-Cell Lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-090-z

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Prof. Dr. Peter Borchmann, Köln Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Berlin	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

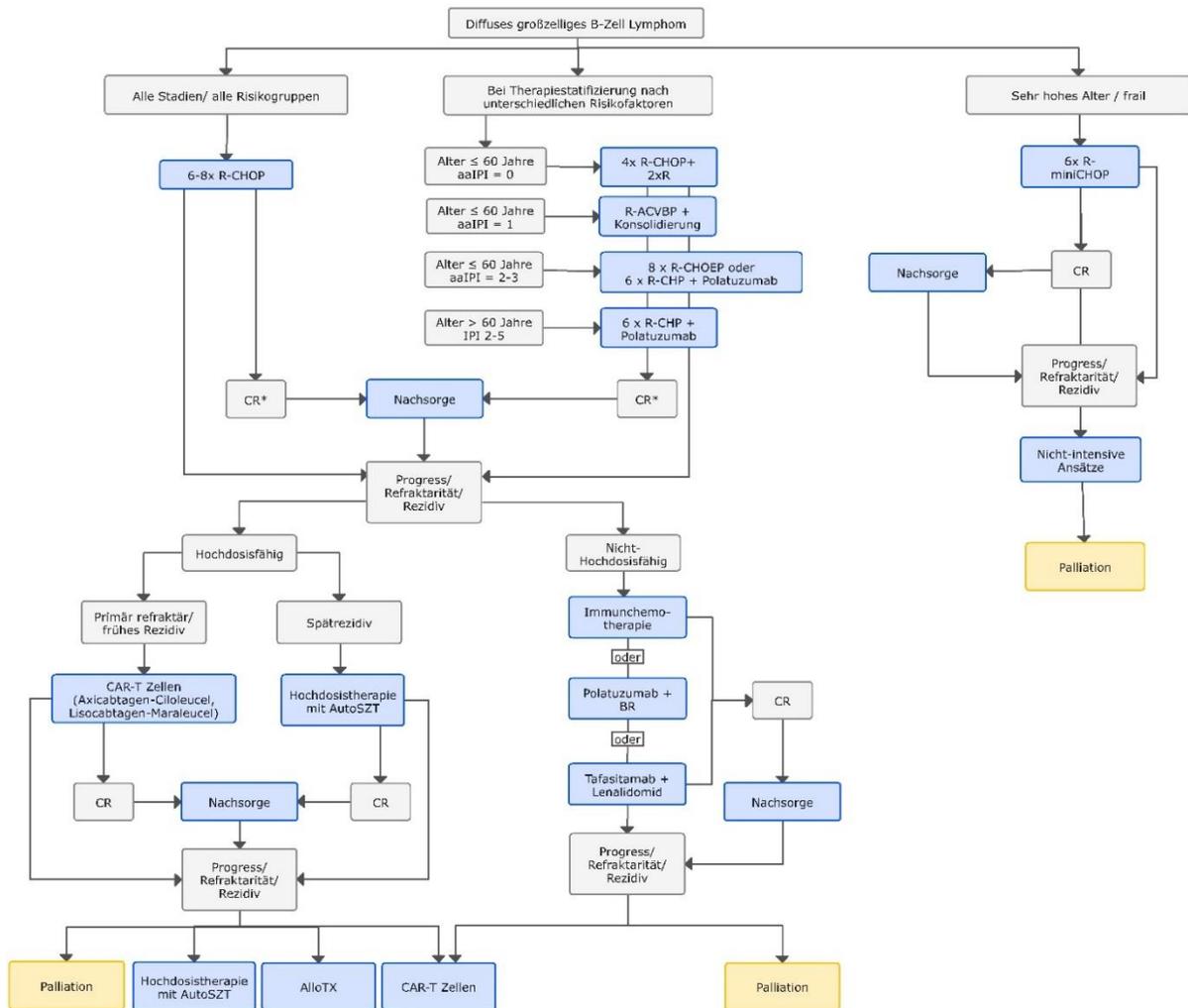
Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das hochmaligne B-Zell-Lymphom (HGBL) gehören zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%.</p> <p>Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit DLBCL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind, ist die CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Bei Pat., die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, wird eine konventionelle Immunchemotherapie, die Kombination von Bendamustin / Rituximab mit dem Antikörperkonjugat Polatuzumab Vedotin oder die Kombination des Anti-CD19-Antikörpers Tafasitamab mit Lenalidomid empfohlen.</p> <p>Die Therapie von Pat. mit HGBL orientiert sich am DLBCL.</p>
Stand des Wissens
<p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien ist eine Reduktion der</p>

Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Pat. mit DLBCL liegt bei etwa 60 - 70%.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]



* Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden.

Standard der Zweitlinientherapie im Rezidiv oder bei Refraktarität ist die Therapie mit CAR-T-Zelltherapie. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [2]:

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten. CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[551], [552] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
Starker Konsens		

Für jüngere hochdosisfähige Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) wurde der aktuelle Standard einer Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in drei randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie randomisiert verglichen [3-5]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel [3]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens [4]. Die BELINDA Studie hingegen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer CAR T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel und dem Standardarm [5]. Trotz der negativen Ergebnisse der BELINDA Studie kann eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel - nach Zulassung und Kostenübernahme - als neuer Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden.

Bei Pat., die aufgrund ihrer Komorbidität für eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Häufig wird das R-GemOx-Regime eingesetzt [6]. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatumab-Vedotin (Pola-BR) bei Pat. im ersten Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [7]. Eine weitere Option ist die Therapie mit dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem 1. Rezidiv [8, 9].

Das High-Grade B-Zell-Lymphom (HGBL) mit Translokation von *MYC*, *BCL2* und/oder *BCL6* ist eine neue Entität. Es wird klinisch oft noch als „double hit lymphoma“ bezeichnet. Diese Lymphome weisen einen durchweg hohen Proliferationsindex mit Ki67 Werten über 80% auf und exprimieren die

jeweiligen translozierten Gene *MYC*, *BCL2*, und ggf. *BCL6* [349]. Klinisch repräsentieren sie ein Kollektiv von Pat. mit vermehrten klassischen Risikofaktoren wie höheres Alter, erhöhter LDH, vermehrte extranodale Beteiligung, Knochenmarksinfiltration und/oder ZNS-Beteiligung. Für das HGBL gibt es keinen eigenen Therapiestandard. Die Behandlungsempfehlungen orientieren sich am DLBCL.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Entscheidend ist die Eignung zur CAR-T-Zelltherapie. Diese orientiert sich am Allgemeinzustand und Komorbiditäten.

Referenzliste:

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:640-654, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133)
4. 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* 399:2294-2308, 2022. [DOI:10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
5. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:629-639, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596)
6. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 18:1363-1368, 2007. [DOI:10.1093/annonc/mdm133](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133)
7. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38:155-165, 2022. [DOI:10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
8. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:978-988, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)
9. 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* Aug 19, 2021, Online ahead of print. DOI: [10.3324/haematol.2021.279802](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279802)