



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 (Neubewertung eines Orphan Drugs
nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales
großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	27
4.	Verfahrensablauf	27
5.	Beschluss.....	29
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	35
B.	Bewertungsverfahren.....	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung.....	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	40
2.2	Nutzenbewertung.....	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	49

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	51
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	51
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG	71
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	78
5.4	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH	86
5.5	Stellungnahme DGHO, DAG-HSZT, GLA	103
5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	119
5.7	Stellungnahme des vfa	130
5.8	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	135
5.9	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	151
D.	Anlagen	163
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	163
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	177

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

Der Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) wurde am 1. Dezember 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) 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.

In seiner Sitzung am 3. November 2022 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit

rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um somatische Zelltherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

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 2022 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 bis zum 1. Juli 2023 ausgesetzt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze aufgefordert, bis zum 1. Juli 2023 Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen abweichend von § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V 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 am 30. Juni 2023 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 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.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL)
oder
- Lisocabtagen maraleucel

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 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Axicabtagen-Ciloleucel folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Epcoritamab, Glofitamab, Ifosfamid, Loncastuximab tesirin, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

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

- Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 7. Dezember 2022: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patientinnen und Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen; b) Patientinnen und 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 Patientinnen und 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 allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen 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.

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.

Insgesamt ist die Evidenz zu den Therapieoptionen für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation des rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach mindestens zwei Therapielinien limitiert. Aus den vorliegenden Leitlinien sowie aus den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung geht hervor, dass die Therapieempfehlungen für Personen mit PMBCL, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen, sich grundsätzlich an denen für das DLBCL orientieren, sodass diesbezüglich keine Differenzierung der Patientengruppen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Gemäß S3-Leitlinie liegen diesbezüglich distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor. Auch laut Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften erfolgt eine entsprechende Differenzierung zwischen Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention. Diesbezüglich ging zudem aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass in der klinischen Praxis im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie, sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen.

Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.

Laut S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit DLBCL) und Lisocabtagen maraleucel verfügbar.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist der Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel, daher wird selbiges für die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. 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.

Für Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel war bis zum 1. September 2023 befristet; derzeit läuft das Nutzenbewertungsverfahren nach Fristablauf. Tisagenlecleucel ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für die Behandlung Erwachsener mit DLBCL zugelassen und stellt daher nur für diese Patientinnen und Patienten eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Lisocabtagen maraleucel ist zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und follikulärem Lymphoms Grad 3B nach mindestens 2 Vortherapien zugelassen. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 6. April 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt, da die vorgelegten Daten eine Bewertung des Zusatznutzens nicht ermöglichen. Lisocabtagen maraleucel wird von den vorliegenden Leitlinien für die Behandlung geeigneter Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien gleichermaßen wie die anderen zugelassenen CAR-T-Zelltherapien empfohlen und wird entsprechend der Äußerungen der klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung sowohl für die Behandlung des DLBCL als auch des PMBCL eingesetzt. Somit werden Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben oder die für eine solche nicht geeignet sind, stellt laut den vorliegenden Leitlinien sowie den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) den Therapiestandard dar. Für diese Patientinnen und Patienten kommt jedoch eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht, weshalb eine Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel in Betracht gezogen wird.

Die Therapieoptionen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR), Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Pixantron kommen auf Grundlage der vorliegenden Evidenz sowie entsprechend der Äußerungen der klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung hauptsächlich für Personen infrage, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Daher werden diese Therapieoptionen für die Personen, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem wurde am 20. Dezember 2022 der Wirkstoff Loncastuximab tesirin zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen. Für Loncastuximab tesirin wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 2. November 2023 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Diese Therapieoption steht seit einer noch recht kurzen Zeit in der Versorgung zur Verfügung und wird von den Leitlinien und wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nicht für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Vor diesem Hintergrund wird Loncastuximab tesirin nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem wird davon ausgegangen, dass eine alleinige Best-Supportive-Care für Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht infrage kommt.

Bei den Wirkstoffen Glofitamab und Epcoritamab handelt es sich um Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie. Diese Wirkstoffe wurden erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 07.07.2023 sowie am 22.09.2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse werden Glofitamab und Epcoritamab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt wird daher eine CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),
- einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit **autologer** Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

und

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

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL),
- Monotherapie Pixantron,
- Bestrahlung,
- und Best-Supportive-Care.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen 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 rezidivierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien 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 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 ALBVG erforderlich. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.

Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/refraktären DLBCL und PMBCL legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen, einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1, der retrospektiven Studie Bachy 2022 sowie unterstützend eine Metaanalyse von Daten aus publizierten Registerstudien und eine Analyse von Daten aus dem Register EUPAS32539 vor. Die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien und Analysen werden als nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet erachtet.

Studie ZUMA-1

Bei der Studie ZUMA-1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Personen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (inklusive des Subtyps transformiertes follikuläres Lymphom) und primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL).

Die Studie ZUMA-1 wurde von April 2015 bis Juli 2023 an insgesamt 24 Studienzentren in Nordamerika (23) und Israel (1) durchgeführt.

Die Studienteilnehmenden mussten eine chemorefraktäre Erkrankung entsprechend den in der Studie definierten Kriterien aufweisen. Zudem mussten sie eine Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper sowie einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie erhalten haben.

Die Studie enthielt sechs Kohorten, von denen nur die in die Kohorten 1 und 2 eingeschlossenen Personen gemäß Fachinformation behandelt wurden. In Phase II der Studie ZUMA-1 wurden insgesamt 111 Patientinnen und Patienten abhängig von ihrer Krankheitsentität eingeschlossen. Davon wurden 81 Personen mit DLBCL der Kohorte 1

zugeordnet. In Kohorte 2 wurden 21 Personen mit TFL und 9 Personen mit PMBCL eingeschlossen. Insgesamt erhielten 101 Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Axicabtagen-Ciloleucel-Behandlung (Kohorte 1: n = 77, Kohorte 2: n = 24).

Die Zeit von Studieneinschluss, welche dem Zeitpunkt der Leukapherese entspricht, bis zur Infusion von Axicabtagen-Cileleucel lag im Median bei 23 Tagen. Eine Brückentherapie war in diesem Zeitraum nicht erlaubt.

Axicabtagen-Cileleucel wurde im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Als Begleitmedikationen waren bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder neurologischer Ereignisse die Gabe von Tocilizumab, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva (nur bei CRS) erlaubt. Die Post-Treatment Nachbeobachtung war zwischen Studienwoche 2 und Studienmonat 3 vorgesehen, wonach die Langzeitnachbeobachtung bis Monat 24 und im Anschluss die Überlebensnachbeobachtung bis zum Studienende geplant ist (maximal 15 Jahre).

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-1 war die Gesamtansprechrate (ORR), sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreie Überleben (PFS) und Unerwünschte Ereignisse (UE).

Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Gesamtüberleben, zum PFS und zum Ansprechen für den Datenschnitt 11.08.2018 und ergänzend für den Datenschnitt 11.08.2021 dar. Für Endpunkte der UEs wurden nur Auswertungen zum Datenschnitt vom 11.08.2018 vorgelegt.

Die Studie ZUMA-1 ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Studie Bachy 2022

Bei der Studie Bachy 2022 handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten aus dem französischen DESCAR-T-Register.² Ziel ist ein Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL mit mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapien.

In das französische Register DESCAR-T können Patientinnen und Patienten sowohl retrospektiv als auch prospektiv eingeschlossen werden, sofern sie mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden oder die Indikation zu einer CAR-T-Zelltherapie besteht. Erhoben werden die Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechen, PFS, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

In die Studie Bachy 2022 wurden insgesamt 809 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwischen Dezember 2019 und Oktober 2021 mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel behandelt und im Register DESCAR-T erfasst wurden. Von diesen erhielten 729 Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 452] und Tisagenlecleucel [n = 277]). In eine Propensity-Score-Matching (PSM) basierte Analyse wurden 672 infundierte Patientinnen und Patienten (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 419] und Tisagenlecleucel [n = 253]), eingeschlossen. Es ergab sich eine 1:1-gematchte Population von 418 Patientinnen und Patienten.

²Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 2022; 28(10): 2145-2154.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01969-y>

Primärer Endpunkt der Studie Bachy 2022 war das PFS ab Infusion, sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben ab Infusion, das Ansprechen sowie einzelne spezifische UEs wie hämatologische Toxizität, CRS und immuneffektorzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS).

In der Studie Bachy 2022 wurden u.a. Ergebnisse zu allen Endpunkten für die mittels Propensity-Score gematchte Population berichtet sowie darüber hinaus zu allen Endpunkten der Wirksamkeit zusätzlich Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting (IPTW)-Analysen durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt aus der Studie Bachy 2022 Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben ab Infusion, PFS ab Infusion, ORR, Dauer des Ansprechens (DOR) sowie zu einzelnen spezifische UEs (hämatologische Toxizität, CRS und ICANS) für die gematchte Population vor. Zusätzlich wurde eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben ab Bestellung der CAR-T-Zellen vorgelegt. Nicht vorgelegt wurden die in der Publikation von Bachy et al. dargestellten IPTW- und Complete-Case-Analysen.²

Aus den folgenden Gründen wird die Studie Bachy 2022 als für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet erachtet:

Da es sich bei der Studie Bachy 2022 um eine nicht randomisierte, retrospektive Studie handelt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die erforderliche Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen gewährleistet ist. Unterschiede hinsichtlich relevanter Patientencharakteristika müssen daher mittels adäquater Analysemethoden ausgeglichen werden, um Verzerrungen zu vermeiden. Voraussetzung hierfür ist eine systematische Identifizierung potentieller Confounder. In der Studie Bachy 2022 wurden zum Ausgleich der fraglichen Strukturgleichheit unter anderem Analysen mit Propensity-Score-Adjustierung unter Berücksichtigung von 14 potentiellen Confoundern durchgeführt, welche vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden. Es wurde jedoch nicht beschrieben, wie die berücksichtigten Confounder identifiziert wurden, ob die Auswahl der Confounder präspezifiziert war und ob zu allen potentiell relevanten Confoundern Angaben im DESCAR-T-Register vorlagen. Unterlagen zur Studienplanung und zu den statistischen Analysen in Form eines Studienprotokolls sowie eines statistischen Analyseplans wurden im Dossier ebenfalls nicht vorgelegt.

Zudem erfolgte in der Studie Bachy 2022 die Beobachtung für alle Endpunkte nicht – wie im Protokoll des Registers DESCAR-T vorgesehen - ab der Entscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie, sondern ab dem Zeitpunkt der Infusion der CAR-T-Zellen. Insgesamt haben in der Studie Bachy 2022 von 809 Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie vorgesehen waren, 80 Personen keine solche Therapie erhalten. Gründe hierfür waren beispielsweise das Fortschreiten der Erkrankung oder das Versterben während der Wartezeit. Somit ist in den Auswertungen der Studie Bachy 2022 das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip verletzt. Ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zusätzlich Analysen ab dem Zeitpunkt der Bestellung der CAR-T-Zellen vorgelegt, ohne dass hierzu ein Effektschätzer berichtet wurde.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt. Eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich.

In der Gesamtschau wird die Studie Bachy 2022 als für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet erachtet.

Metaanalyse aus publizierten Registerdaten

Als unterstützende Evidenz legt der pharmazeutische Unternehmer eine Metaanalyse publizierter Registerstudien vor. Hierzu führte er eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Embase und MEDLINE durch und schloss englischsprachige Publikationen ab 2017 zu prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien mit Patientinnen und Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL), die mit CAR-T-Zellen (Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel oder Lisocabtagen maraleucel) behandelt wurden, ein. Die Studien hatten entweder keinen Komparator oder CAR-T-Zellen als Komparator und mussten Ergebnisse zu Endpunkten zur Wirksamkeit und / oder Sicherheit beinhalten.

Der pharmazeutische Unternehmer identifizierte 14 Patientenkohorten für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel und berücksichtigte für die Metaanalyse nur die Ergebnisse einzelner großer Studien.

Es wurden für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Tisagenlecleucel metaanalytisch zusammengefasste Ergebnisse aus adjustierten und nicht adjustierten Auswertungen zu den Endpunkten Ansprechen, Gesamtüberleben, PFS, CRS und Neurotoxizität vorgelegt. Anschließend wurden diese Ergebnisse jeweils getrennt nach den beiden Wirkstoffen den Ergebnissen aus den jeweiligen Zulassungsstudien ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und JULIET (Tisagenlecleucel) deskriptiv gegenübergestellt.

Die vorgelegte Metaanalyse ist für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet, da nur Auswertungen für Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine CAR-T-Zell-Infusion erhalten haben, vorgelegt wurden und das ITT-Prinzip somit nicht umgesetzt wurde. Zudem ist aufgrund von Mängeln bei der Informationsbeschaffung unklar, ob der Studienpool vollständig ist und es fehlen detaillierte Angaben zu den eingeschlossenen Studien. Es ist weiterhin aufgrund fehlender Informationen unklar, ob alle in die berücksichtigten Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.

Da hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Ergebnisse zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen CRS und Neurotoxizität vorgelegt wurden, ist eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der vorgelegten Metaanalyse nicht möglich.

Studie EUPAS32539

Die Studie EUPAS32539 basiert auf Daten aus dem European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Register, in dem alle in dazu qualifizierten europäischen Zentren mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelten Patientinnen und Patienten erfasst werden.

Es handelt sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien sowie follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Primäre Endpunkte sind Auftreten, Art und Lokalisation von sekundären Tumoren sowie spezifische UEs. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Zeit bis zur nächsten Therapie und Zeit bis zum Rückfall bzw. zur Progression.

Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel wurden Ergebnisse aus dem Zwischenbericht des EBMT-Registers vorgelegt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 979 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach mindestens zwei systemischen Therapien eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten. Im Bericht liegen Auswertungen für 773 Patientinnen und Patienten vor, für die ein Follow-up-Formular zu Tag 100 vorlag. Zu diesen Auswertungen wurden Ergebnisse zu den Endpunkten Ansprechen und spezifische UEs (CRS und Neurotoxizität) deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie EUPAS32539 sind für Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zudem wurden auch in diese Studie nur Personen eingeschlossen, die tatsächlich eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben und somit wurde das ITT-Prinzip verletzt. Weiterhin erfolgte bis auf einige spezifische UEs keine vollständige Erfassung von UEs, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis der Studie EUPAS32539 nicht möglich ist.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Phase I/II-Studie ZUMA-1 sowie die retrospektive Studie Bachy 2022 vor. Ergänzend wurden eine Metaanalyse aus publizierten Registerdaten und die Registerstudie EUPAS32539 vorgelegt.

Die vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Die einarmige Studie ZUMA-1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studie Bachy 2022 ist aufgrund fraglicher Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potentieller Confounder sowie einer Verletzung des ITT-Prinzips nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet. Darüber hinaus wurden ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich ist.

Die vorgelegte Metaanalyse ist ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde und relevante Informationen zu den berücksichtigten Studien sowie zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fehlen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der vorgelegten Metaanalyse ebenfalls nicht möglich ist.

In der Studie EUPAS32539 wurde kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und das ITT-Prinzip wurde ebenfalls nicht umgesetzt. Zudem erfolgte keine vollständige Erfassung von UEs, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis dieser Studie nicht möglich ist. Somit ist auch diese Studie nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet.

Daher ist ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Erwachsenen mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien 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 Abs. 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 Abs.1 SGB V in Einklang stehende, folgend genannte sachliche Gründe gerechtfertigt.

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel zu

befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

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 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens Axicabtagen-Ciloleucel vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 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 erneute Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) aufgrund der Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Umsatzgrenze. Axicabtagen-Ciloleucel wurde als Orphan Drug zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“

Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, bezieht sich die vorliegende Bewertung auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem/ refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen.

Für diese Patientinnen und Patienten wurden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 und der retrospektiven Studie Bachy 2022 sowie ergänzend eine Metaanalyse publizierter Registerdaten und die Studie EUPAS32539 vor.

Die vorgelegten Daten sind nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet. Die Studien ZUMA-1 und EUPAS32539 ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In den Studien Bachy 2022 und EUPAS32539 sowie in der Metaanalyse publizierter Registerdaten wurde das ITT-Prinzip nicht umgesetzt.

Darüber hinaus wurden in den Studien Bachy 2022, EUPAS32539 und in der Metaanalyse ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand dieser Daten nicht möglich ist.

Ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben zu Patientengruppe a) aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und HGBL (Beschluss vom 2. November 2023) zugrunde gelegt. Diese Patientengruppe weicht von der hier vorliegenden Patientenpopulation dahingehend ab, dass zusätzlich Patientinnen und Patienten mit HGBL eingeschlossen sind, während Patientinnen und Patienten mit PMBCL nicht umfasst sind. Dem Beschluss zu Loncastuximab tesirin wurden die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, in welcher Patientinnen und Patienten mit HGBL keine Berücksichtigung fanden. Patientinnen und Patienten mit PMBCL wurden ebenfalls nicht berücksichtigt, woraus sich für den vorliegenden Beschluss Unsicherheiten ergeben.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Untergrenze daraus, dass die Angaben einer die Zweitlinientherapie – also eine vorherige Therapielinie - adressierenden Übersichtsarbeit entstammen. Für die Obergrenze wurde auf Angaben zum Patientenzugang zu CAR-T-Zelltherapien in Österreich abgestellt. Bezüglich dieses Anteilswerts kann eine Unterschätzung vorliegen, da für Deutschland entsprechend höhere Anteilswerte ermittelt wurden.

Trotz der genannten Unsicherheiten werden diese Patientenzahlen als zutreffender erachtet als die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, da sie sich auf die für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel relevante Patientenpopulation beziehen, welche für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommt.

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: 4. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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 eine Patienten-Notfallkarte 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 Dosis 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 Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von 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, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel 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 diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe an.

Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben und angewendet. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel werden entsprechend der Angaben in der zugrundeliegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

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>CAR-T-Zell-Therapie</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1

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).³

Für die zweckmäßigen Vergleichstherapieoptionen Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel sowie für das zu bewertenden 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 Tisagenlecleucel, Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

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 Einzelinfusions-beutel	1	1 Einzelinfusions-beutel
	≥ 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					
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusions-beutel	1	1 Einzelinfusions-beutel
Lisocabtagen maraleucel	100 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 x 10 ⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusions-beutel	1	1 Einzelinfusions-beutel

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.

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 € ⁴	272 000,00 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
Tisagenlecleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	239 000,00 €	0 € ⁴	239 000,00 €	
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	345 000,00 €	0 € ⁴	345 000,00 €	

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 5a SGB V bei Abgabe eines nicht

⁴ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

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 den Fachinformationen von Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel lediglich empfohlen.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zelltherapie

Bei Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe Zellprodukte, welche aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt werden. 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 das zu bewertende Arzneimittel und Tisagenlecleucel 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.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter $\leq 1.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($250 \text{ mg/m}^2 = 475 \text{ mg}$) und Fludarabin ($25 \text{ mg/m}^2 = 47,5 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 14 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ($300 \text{ mg/m}^2 = 570 \text{ mg}$) und Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2 = 57 \text{ mg}$) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 7 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, Lisocabtagen maraleucel oder Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichermaßen erforderlich. Da kein 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 nicht dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patientin bzw. 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 475 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	4,89 €	55,91 €	3,0	55,91 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,5 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	334,35 €
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 570 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	4,89 €	55,91 €	3,0	55,91 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
Abkürzungen: KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

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 „Hilfstaxe“, 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 Hilfstaxe 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 Arzneimittel 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 Unternehmern. 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 SGB V 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:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

- 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 (Axicabtagen-Ciloleucel);
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 27. 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.

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	1. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
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 Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien)

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 7. Dezember 2023 (BAnz AT 15.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Fassung des Beschlusses vom 3. November 2022 (BAnz AT 23.12.2022 B9) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt ergänzt:**

Axicabtagen-Ciloleucel

Beschluss vom: 21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023
BANz AT 01.02.2024 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL)
oder
- Lisocabtagen maraleucel

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

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

¹Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-65), sofern nicht anders indiziert.

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

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

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

ca. 680 bis 1 200 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: 4. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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 eine Patienten-Notfallkarte 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 Dosis 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 Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von 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.

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>741,89 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>CAR-T-Zell-Therapien</i>	
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>390,26 €</i>
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>724,61 €</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>Tisagenlecleucel: 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 €
<i>Lisocabtagen maraleucel: 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 €

5. Arzneimittel 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:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

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

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 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



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
(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Grenze:
diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
und
primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mindestens 2 Vortherapien)

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 7. Dezember 2023 (BAnz AT 15.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Fassung des Beschlusses vom 3. November 2022 (BAnz AT 23.12.2022 B9) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt ergänzt:

Axicabtagen-Ciloleucel

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL)
- oder
- Lisocabtagen maraleucel



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Es liegen keine geeigneten 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

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

ca. 680 bis 1 200 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-Ciloleucl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/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 eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucl 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 Dosis 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 vier Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucl in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

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

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-65), sofern nicht anders indiziert.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
--------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel:

Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	741,89 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

CAR-T-Zell-Therapien

Tisagenlecleucel	239 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	390,26 €
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	724,61 €

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-Ciloleucel: 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

Tisagenlecleucel: 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 €

Lisocabtagen maraleucel: 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 €



5. Arzneimittel 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:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen

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

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 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.

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 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung Orphan > 30 Mio: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Axicabtagen-Ciloleucel
- **Handelsname:** Yescarta
- **Therapeutisches Gebiet:** diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (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 § 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 2023-07-01-D-953)

Modul 1

(PDF 366,54 kB)

Modul 2

(PDF 368,66 kB)

Modul 3A

(PDF 1,35 MB)

Modul 4A

(PDF 6,43 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 2,04 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,31 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
 - CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
 - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL),
 - Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL),
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung,
 - und Best-Supportive-Care

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 799,44 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 126,21 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 - 2023-07-01-D-953*). 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung Orphan > 30 Mio: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
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 11:31 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
Novartis Pharma GmbH	20.10.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	20.10.2023
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT), German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)	20.10.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	23.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.10.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	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						
Hr. Dr. Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Richter	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Schmidt	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. Dolezal	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Docter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Pisarenko	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Fr. Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Poker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT), German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Lenz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dreger	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dreyling	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Steinbach-Büchert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Gossens	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Möhlenbrink	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AKDÄ)						
Hr. Prof. Krause	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. Prof. Ludwig	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta® (2023-07-01-D-953)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

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 (Axi-Cel) Stellung.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich dabei auf das Anwendungsgebiet (AWG) der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden erfolgte am 23.08.2018 auf Basis der pivotalen Studie ZUMA-1.</p> <p>Auf Basis der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 sowie der ergänzenden Studie SCHOLAR-1, die durch Verwendung patientenindividueller Daten einen historischen Vergleich ermöglicht, wurde der Nutzen und Zusatznutzen von Axi-Cel bereits in den Verfahren 2018-11-01-D-406, 2018-11-01-D-416 sowie 2022-05-15-D-820 bewertet (1, 2).</p> <p>Mit der erneuten Nutzenbewertung nach der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze legt Gilead, wie schon in der Nutzenbewertung 2022-05-15-D-820, nochmals die 60-Monats Follow-Up-Daten vor. Wie bereits im vorangegangenen Verfahren beschrieben, zeigen die 60-Monats-Daten eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete, dramatische Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS).</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem nun eingereichten Dossier präsentiert Gilead neben den Daten der ZUMA-1 auch eine vergleichende Analyse gegen Tisagenlecleucel (Tisa-Cel). Anhand des in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen Registers DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells) kann belastbare vergleichende Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit der Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapien in der Versorgungsrealität generiert werden.</p> <p>Da die Anwendung von CAR-T-Zelltherapien in Frankreich an den Einschluss in das Register gebunden ist, sind mögliche Verzerrungen aufgrund der Selektion der Patienten minimiert. In der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers anhand der Bachy-Publikation (3) werden darüber hinaus die Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel mittels Propensity-Score-Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen balanciert. Diese Auswertung stellt im Sinne einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) dar und ist somit geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens.</p> <p>Für OS zeigt sich in der vergleichenden Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall; KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072) gegenüber Tisa-Cel. Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als unter Tisa-Cel.</p> <p>Bestätigt werden die Analysen anhand des DESCAR-T-Registers durch weitere umfangreiche Evidenz aus der Versorgungsrealität mit mehr als 3.000 Patientinnen und Patienten. Die Daten belegen eindrücklich die</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz von Axi-Cel als Therapieoption für Patienten mit DLBCL und PMBCL nach zwei vorangegangenen Therapielinien.</p> <p>Die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie bestätigen diese Relevanz. Gemäß Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten mit primär kurativer Therapieintention im ≥ 2 Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist (4).</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme geht Gilead auf die folgenden spezifischen Punkte ein:</p> <ul style="list-style-type: none">- Anerkennung der vergleichenden Analyse gegenüber Tisa-Cel auf Basis des Registers DESCAR-T- Anerkennung der Real-World Evidence (RWE)-Daten- Benennung der zVT- Unterteilung der Population hinsichtlich der Eignung für eine Hochdosistherapie- Einschluss der japanischen Studie JapicCTI-183914	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen</p>

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.25ff	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Bei der vom pU herangezogenen Studie Bachy 2022 handelt es sich um eine retrospektiv durchgeführte Studie, für die außer der methodischen Beschreibung in der Publikation keine Unterlagen zur Studienplanung und zu den statistischen Analysen in Form eines Studienprotokolls sowie eines SAP vorliegen. Dies ist jedoch erforderlich, auch dann, wenn nicht randomisierte Vergleiche auf bereits vorliegenden Daten basieren. Somit bleibt unklar, inwieweit die vorgelegten Auswertungen präspezifiziert waren bzw. ob weitere Auswertungen geplant waren.</i></p> <p><i>Ungeachtet der Unsicherheiten bezüglich der Studienplanung liegen in der Studie Bachy 2022 neben dem Gesamtüberleben nur Ergebnisse zu einzelnen spezifischen UEs als patientenrelevante Endpunkte vor, sodass eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich ist. Darüber hinaus ist die Studie Bachy 2022 auch aus folgenden Gründen nicht für die Ableitung geeignet.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>– Keine Angaben zur Identifizierung potenzieller Confounder [...]</i> <i>– Auswertungsstrategie ungeeignet [...]</i> <i>– Zuordnung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den Fragestellungen unklar [...]</i>“ 	

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 Sciences GmbH:</p> <p>Das französische CAR-T-Register DESCAR-T ist ein verpflichtendes, unabhängiges, offenes, nicht-randomisiertes, multizentrisches Register zur Bewertung der Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapien in der Versorgungsrealität anhand des OS, des objektiven Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Ansprechdauer. Für die französischen Behörden war die Generierung von Intention-to-Treat (ITT)-Daten mit einem langen Nachsorgezeitraum von 15 Jahren und ausführlichen Daten zu vorangegangenen Therapien wichtig. Das DESCAR-T-Register wird als unabhängiges Register von der Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) geführt und schließt verpflichtend alle Patienten ein, die in Frankreich für eine CAR-T-Zelltherapie vorgesehen sind. Die Datenerhebung erfolgt somit für jeden Patienten mit einer theoretischen Indikation für eine CAR-T-Behandlung und die Kostenerstattung der Behandlung hängt von der Vollständigkeit der Datenerfassung ab. Dies generiert belastbare vergleichende Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapien in der Versorgungsrealität und ermöglicht die Durchführung von umfassenden RWE-Studien. Dem RWE-Setting entsprechend, unterliegt die Wahl der CAR-T-Behandlung dem behandelnden Arzt und findet somit weder randomisiert noch verblindet statt. Die verschiedenen CAR-T-Behandlungen 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>dabei zeitlich parallel verfolgt. Die Erhebung der Daten in dieser Registerstudie erfolgt pro- und retrospektiv (NCT04328298). Die Rahmenbedingungen des DESCAR-T-Registers entsprechen somit im Wesentlichen denen, die in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und dem IQWiG für die anwendungsbegleitende Datenerhebung für Brexucabtagen Autoleucel in der Indikation r/r Mantelzelllymphom als adäquat erachtet wurden.</p> <p>Die Daten des DESCAR-T-Registers stellen die wohl repräsentativsten europäischen Daten dar und da die Anwendung von CAR-T-Zellen in Frankreich grundsätzlich an den Einschluss in das Register gebunden ist, sind mögliche Verzerrungen aufgrund der Selektion der Patienten minimiert. Damit steht eine umfassende und hochwertige Datenbasis über einen großen Zeitraum zur Verfügung, die auch in Bezug auf die Patientencharakteristika einen hohen Detailgrad aufweist.</p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien ermöglichen die Ergebnisse dieses Registers somit eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur zVT, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die kurativen Therapieoptionen mit CAR-T-Zelltherapien oder Stammzelltransplantationen umfasst.</p> <p>Die im vorliegenden Dossier dargestellte Auswertung untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel bei</p>	<p>Aus den folgenden Gründen wird die Studie Bachy 2022 als für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet erachtet:</p> <p>Da es sich bei der Studie Bachy 2022 um eine nicht randomisierte, retrospektive Studie handelt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die erforderliche Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen gewährleistet ist. Unterschiede hinsichtlich relevanter Patientencharakteristika müssen daher mittels adäquater Analysemethoden ausgeglichen werden, um Verzerrungen zu vermeiden. Voraussetzung hierfür ist eine systematische Identifizierung potentieller Confounder. In der Studie Bachy 2022 wurden zum Ausgleich der fraglichen Strukturgleichheit unter anderem Analysen mit Propensity-Score-Adjustierung unter Berücksichtigung von 14 potentiellen Confoundern durchgeführt, welche vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden. 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>Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien auf Grundlage der Publikation von Bachy et al. (2022), „A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma“ und einem Protokoll zum DESCAR-T-Register (3, 5). Für diese vergleichende Analyse des DESCAR-T-Registers wurden die Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel, die bereits vor dem Matching vergleichbare Baseline-Charakteristika aufwiesen, mittels eines auf individuellen Patientendaten basierten Propensity-Score-Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen balanciert. Aufgrund der Größe des Registers umfassen die Ergebnisse der Analyse nach dem Propensity-Score-Matching die Daten von insgesamt 418 Patienten (Axi-Cel: n=209/Tisa-Cel: n=209) aus 23 Zentren in Frankreich aus dem Zeitraum Dezember 2019 bis Oktober 2021.</p> <p>Es fanden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Da Gilead, abgesehen von der Publikation, keinen Zugriff auf weitere Daten des DESCAR-T-Registers hat, konnten keine weiteren Analysen vorgenommen werden. Diese vorliegende Auswertung stellt im Sinne einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zVT dar,</p>	<p>wurde jedoch nicht beschrieben, wie die berücksichtigten Confounder identifiziert wurden, ob die Auswahl der Confounder präspezifiziert war und ob zu allen potentiell relevanten Confoundern Angaben im DESCAR-T-Register vorlagen. Unterlagen zur Studienplanung und zu den statistischen Analysen in Form eines Studienprotokolls sowie eines statistischen Analyseplans wurden im Dossier ebenfalls nicht vorgelegt.</p> <p>Zudem erfolgte in der Studie Bachy 2022 die Beobachtung für alle Endpunkte nicht – wie im Protokoll des Registers DESCAR-T vorgesehen - ab der Entscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie, sondern ab dem Zeitpunkt der Infusion der CAR-T-Zellen. Insgesamt haben in der Studie Bachy 2022 von 809 Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie vorgesehen waren, 80 Personen keine solche Therapie erhalten. Gründe hierfür waren beispielsweise das Fortschreiten der Erkrankung oder das Versterben während der Wartezeit. Somit ist in den Auswertungen der Studie Bachy 2022 das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip verletzt. Ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zusätzlich Analysen ab dem Zeitpunkt der Bestellung der CAR-T-Zellen vorgelegt, ohne dass hierzu ein Effektschätzer berichtet wurde.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt. Eine</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>aus der sich ein Anhaltspunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens ableiten lässt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der vergleichenden Analyse auf Basis des DESCAR-T-Registers zur Ableitung eines Zusatznutzens.</p>	<p>vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich.</p> <p>In der Gesamtschau wird die Studie Bachy 2022 als für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet erachtet.</p>
S. I.29ff	<p>Anmerkung IQWiG: <i>„Der pU legt im Dossier lediglich die finalen Auswertungen und aggregierten Daten aus den in der Metaanalyse berücksichtigten Studien zu ausgewählten Registern vor. Gründe für die Berücksichtigung von diesen Studien außer deren Größe gibt der pU in Modul 4 A nicht an. In den vom pU vorgelegten Auswertungen ist zudem das SIE-Register aus Italien nicht berücksichtigt. Eine Begründung dafür gibt der pU ebenfalls nicht an. Eine Auflistung der für die einzelnen Analysen berücksichtigten Studienpublikationen werden vom pU nicht vorgelegt. [...]</i></p> <p><i>In der Metaanalyse werden außer für die spezifischen UEs CRS und Neurotoxizität für keine weiteren UE-Endpunkte Ergebnisse berichtet, sodass eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist.</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>Zusätzlich ist aus den vorliegenden Informationen ersichtlich, dass in den berücksichtigten Studien grundsätzlich nur Daten zu Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellen infundiert wurden, vorliegen. Somit ist das ITT-Prinzip nicht umgesetzt.“</i></p> <p>Position Gilead:</p> <p>Auf Basis der vorliegenden RWE-Daten wurde die bestmögliche Auswahl der Kohorten getroffen und die Analysen wurden anhand der dort berichteten Endpunkte soweit möglich methodisch korrekt durchgeführt (6). Auch das SIE-Register aus Italien ist in die Auswertung mit eingeflossen. Da die Auswahl der Analysepopulation auf die vorhandene Literatur beschränkt war, ist die Umsetzung des ITT-Prinzips nur eingeschränkt möglich. Die Auswahl der eingeschlossenen Kohorten erfolgte grundsätzlich in zwei Schritten. Im ersten Schritt wurden Kohorten identifiziert, die Daten sowohl für eine Behandlung mit Axi-Cel als auch für eine Behandlung mit Tisa-Cel enthielten. Im zweiten Schritt wurde bei möglichen Patientenüberschneidungen zwischen zwei Kohorten die Kohorte mit dem größten Stichprobenumfang in die Auswertung einbezogen. Genaue Angaben zu dem Vorgehen, den eingeschlossenen Kohorten und den aufgrund von möglichen Patientenüberschneidungen nicht</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>verwendeten Kohorten sind dem beigelegten Dokument zu entnehmen (7).</p> <p>Wie das IQWiG anmerkt, sind in der finalen Meta-Analyse nur Angaben für die spezifischen unerwünschten Ereignisse Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und Neurotoxizität enthalten, da es sich hierbei um die häufigsten berichteten Ereignisse handelt. Für weitere Sicherheitsereignisse lagen in den eingeschlossenen Kohorten entweder nur unzureichende Vergleichsdaten vor oder die Definitionen und Zeitpunkte der Ereignisse unterschieden sich zu sehr, als dass eine sinnvolle Kombination der Ergebnisse in Form einer Meta-Analyse möglich gewesen wäre. In dem beigelegten Dokument sind zusätzliche innerhalb der eingeschlossenen Kohorten berichtete unerwünschte Ereignisse aufgelistet (Anämie, Zytopenie, Infektionen, Neutropenie, Sekundärmalignome sowie Thrombozytopenie). Allerdings handelt es sich aus den zuvor genannten Gründen hierbei nur um die berichteten Ereigniszahlen der einzelnen Kohorten (7).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auf Basis der vorhandenen Literatur stellt die im Modul 4 präsentierte Meta-Analyse die umfassendste Evidenz aus der Versorgungsrealität für einen Vergleich zwischen Axi-Cel und Tisa-</p>	<p>Die vorgelegte Metaanalyse ist für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet, da nur Auswertungen für Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine CAR-T-Zell-Infusion erhalten haben, vorgelegt wurden und das ITT-Prinzip somit nicht umgesetzt wurde. Zudem ist aufgrund von Mängeln bei der Informationsbeschaffung unklar, ob der Studienpool vollständig ist und es fehlen detaillierte Angaben zu den eingeschlossenen Studien. Es ist weiterhin aufgrund fehlender Informationen unklar, ob alle in die berücksichtigten Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind.</p> <p>Da hinsichtlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich Ergebnisse zu 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>Cel dar. Die Meta-Analyse bestätigt die Auswertungen auf Basis des DESCAR-T-Registers und sollte entsprechend ergänzend bei der Ableitung des Zusatznutzen berücksichtigt werden.</p>	<p>spezifischen unerwünschten Ereignissen CRS und Neurotoxizität vorgelegt wurden, ist eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der vorgelegten Metaanalyse nicht möglich.</p>
S. I.19	<p>Anmerkung IQWiG: <i>„Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 4 benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation – ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen – eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie (Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel) und autologe oder allogene Stammzelltransplantation, als zweckmäßige Vergleichstherapie.“</i></p> <p>Position Gilead: Wie auch der G-BA in seiner Stellungnahme zum Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungsgesetz- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) anmerkt, bestehen bei der Behandlung des DLBCL</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen 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 rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL</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>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 klinischer Praxis aber auch als Therapieoption in durch die Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen genehmigten klinischen Untersuchungen zum Einsatz (8).“</i></p> <p>Diese Ansicht wird auch von den Experten in der mündlichen Anhörung zu dem Wirkstoff Loncastuximab tesirin bestätigt (9).</p> <p>Darüber hinaus werden in der aktuellen S3-Leitlinie die Therapien ab der Drittlinientherapie hinsichtlich der kurativen bzw. palliativen Therapieintention unterteilt (4). Da Axi-Cel in kurativer Intention verabreicht wird, sieht Gilead nur Therapien, die ebenfalls in kurativer Intention gegeben werden, als zVT im vorliegenden AWG. Neben Axi-Cel trifft dies aktuell nur für Tisa-Cel und Lisocabtagen</p>	<p>nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien 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 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. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante</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>maraleucel (Liso-Cel) sowie, für bestimmte Patientengruppen, für eine Stammzelltransplantation zu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Entsprechend der S3-Leitlinie und der aktuellen Therapierealität sieht Gilead im vorliegenden AWG die CAR-T-Therapien Tisa-Cel und Liso-Cel sowie, für bestimmte Patientengruppen, die Stammzelltransplantation als relevante zVT.</p>	<p>Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p>
S. I.18	<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> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i> 2. <i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt“</i> 	

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>Wie bereits im Modul 3 dargelegt sieht die Gilead die Unterteilung der Population hinsichtlich der Eignung für eine Hochdosistherapie bzw. eine Stammzelltransplantation als nicht zweckmäßig. Die Unterteilung in der vorliegenden Population und damit die Wahl der Therapie sollte sich vorrangig anhand der jeweiligen Therapieintention orientieren (kurativ oder palliativ). Dies entspricht auch den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie ab dem 2. Rezidiv (4) wie bereits im vorangegangenen Punkt angemerkt.</p> <p>So führt Prof. Dr. Lenz im Rahmen der mündlichen Anhörung für Loncastuximab tesirin aus: <i>„Die Einteilung in hochdosisfähig und nicht hochdosisfähig ist etwas, was man in der dritten Linie nicht mehr macht. [...] weil man klar sagen muss, wenn jemand in der dritten Linie ist, handelt es sich in aller Regel um chemorefraktäre Erkrankungen, bei denen man neue Ansätze braucht und das Therapiekonzept einer Chemotherapie zu einer zielgerichteten Therapie ändern muss, [...] (9).“</i> Prof. Dr. Chapuy fügt bestätigend hinzu: <i>„Die Hochdosistherapie in der Drittlinie spielt eigentlich keine Rolle (9).“</i></p> <p>Hinsichtlich der Unterteilung der Population sehen die klinischen Experten derzeit eher das kurative Potential der CAR-T-Therapien als das relevante Kriterium. Prof Dr. Chapuy führt hierzu aus: <i>„Man</i></p>	<p>Wie oben ausgeführt, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.</p> <p>Laut S3-Leitlinie soll ab dem zweiten Rezidiv eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel (nur für Patientinnen und Patienten mit DLBCL) und Lisocabtagen maraleucel verfügbar.</p> <p>Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V scheidet ein Vergleich mit dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff selbst, konkret ein Vergleich identischer Therapien, hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.</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>würde in erster Linie, wenn man einen Patienten in der Drittlinie hat, der vorher noch keine CAR-T-Zellen gesehen hat, zunächst CAR-T-Zellen geben, weil wir denken, dass aufgrund der Langzeitbeobachtungsdaten die CAR-T-Zellen das höchste kurative Potenzial haben. Jeder Patient, der die Einschlusskriterien erfüllt, sollte in Deutschland mit einem rezidierten Lymphom einer CAR-T-Zell-Therapie zugeführt werden (9).“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Analog zu der Unterteilung in der aktuellen S3-Leitlinie und dem aktuellen gängigen Vorgehen in der klinischen Praxis sieht Gilead eine Unterteilung der Population hinsichtlich der Therapieintention als geeignet. Die Population für Axi-Cel enthält dabei ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit kurativer Therapieintention, unabhängig von einer Eignung für eine Hochdosistherapie.</p>	<p>Für Patientinnen und Patienten, die bereits eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben oder die für eine solche nicht geeignet sind, stellt laut den vorliegenden Leitlinien sowie den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften eine Salvage-Chemoimmuntherapie unter Einbeziehung einer Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) den Therapiestandard dar. Für diese Patientinnen und Patienten kommt jedoch eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel laut vorliegendem Anwendungsgebiet nicht regelhaft in Betracht, weshalb eine Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel in Betracht gezogen wird.</p> <p>Insgesamt wird daher eine CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
S. I.21	<p>Anmerkung IQWiG:</p> <p><i>„Aus Modul 4 A ist ersichtlich, dass der pU die Studie JapicCTI-183914 bei seiner Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern identifiziert, jedoch aufgrund falscher Patientenpopulation, fehlender Übertragbarkeit</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>der Studienergebnisse und falschen Publikationstyps ausgeschlossen hat. Aus den zur Verfügung stehenden Informationen in der Primärpublikation von Kato 2022 [7] ist ersichtlich, dass die Studie JapicCTI-183914 und die vom pU herangezogene Zulassungsstudie ZUMA-1 (siehe Abschnitt I 3.1.1.2) in ihren Charakteristika vergleichbar sind. Somit ist der Ausschlussgrund des pU nicht nachvollziehbar, unabhängig davon, ob die Studie JapicCTI-183914 letztlich zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist.“</i></p> <p>Position Gilead:</p> <p>Da die Studie JapicCTI-183914 vom damaligem Lizenzinhaber Daiichi Sankyo durchgeführt wurde, liegen Gilead neben den Publikationen von Kato et al. (10, 11) keine weiteren Studienunterlagen vor.</p> <p>Generell bestätigen die Ergebnisse der Publikation die gute Wirksamkeit von Axi-Cel auch in dieser kleinen Population von japanischen Patientinnen und Patienten. In die Studie erhielten 16 der 17 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Axi-Cel-Infusion. Für 15 Patientinnen und Patienten lagen Ergebnisse zur Wirksamkeit vor. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Axi-Cel auch im Versorgungskontext der japanischen Population zu bestätigen. Das mediane OS wurde in der Studie zum Zeitpunkt einer medianen Beobachtungszeit von 5,5 Monaten (3; 10,4) noch nicht</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>erreicht (6,9; NE) und 86,7% der Patientinnen und Patienten waren zum Datenschnitt noch am Leben. Das mediane PFS war 6,5 Monate (2,9; NE) mit 53,3% der Patienten ohne Ereignis zum Datenschnitt. Eine objektive Ansprechrate basierend auf der Prüfarzt-Bewertung erreichten 86,7% (95%-KI 59,5; 98,3%) der Patientinnen und Patienten mit einem vollständigen Ansprechen bei 26,7% und einem partiellen Ansprechen bei 60,0% der Patientinnen und Patienten (10). Auch nach 12 Monaten setzt sich der positive Trend fort mit einem OS von 73,3% (95%-KI 43,6; 89,1), einem PFS von 53,3% (95%-KI 26,3; 74,4) und einem ereignisfreien Überleben von 61,5% (95%-KI 30,8; 81,8) (11).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine abschließende Einschätzung der Vergleichbarkeit der Studienpopulation mit der Population der Studien ZUMA-1 ist aus Sicht von Gilead nicht möglich. Generell bestätigen die Ergebnisse der Publikation aber die gute Wirksamkeit von Axi-Cel auch in dieser kleinen Population von japanischen Patientinnen und Patienten.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820_BAnz.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
3. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine*. 2022;28(10):2145-54.
4. 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. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
5. LYSARC (The Lymphoma Academic Research Organisation). DESCAR-T - French Register of Patients Suffering from a Blood Disorder who are Eligible for Treatment with CAR-T Cells - Protocol. 2021.
6. RainCity Analytics. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies for large B-cell lymphoma in the real-world setting: A systematic literature review and meta-analysis -Technical Report. 2022.
7. RainCity Analytics. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies for large B-cell lymphoma in the real-world setting: A systematic literature review and meta-analysis - Additional information for IQWiG response. 2023.
8. 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: 18.10.2023]
9. 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 am: 18.10.2023]
10. Kato K, Makita S, Goto H, Kanda J, Fujii N, Shimada K, et al. Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(1):213-23.

11. Kato K, Fujii N, Makita S, Goto H, Kanda J, Shimada K, et al. A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in Japan: 1-year follow-up and biomarker analysis. *Int J Hematol.* 2023;117(3):409-20.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	13.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) Vorgangsnummer 2023-07-01-D-953 Gilead Sciences GmbH zur Behandlung des diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien
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 (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Behandlung des diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL), nach mind. 2 Vortherapien) 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>	

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.6	<p>Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>In der Nutzenbewertung werden für die folgenden beiden Patientenpopulationen folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) benannt (1):</p> <p><u>Population-1: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, für die eine Hochdosistherapie (HDT) infrage kommen (DLBCL/PMBCL 3L+ HDT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL), ○ einer Induktionstherapie (IDT) mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HDT mit autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die IDT, ○ einer IDT mit MINE gefolgt von einer HDT mit allogener SZT bei Ansprechen auf die IDT 	

Population-2: Erwachsene mit R/R DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine HDT nicht infrage kommen (DLBCL/PMBCL 3L+ non-HDT):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:
 - CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
 - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL),
 - Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL),
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung und
 - Best-Supportive-Care.

Vorgeschlagene Änderung

Auf Basis der Zulassung und der deutschen Leitlinien ergeben sich aus Sicht von Roche folgende ZVT:

Ad ZVT für Population-1 (DLBCL/PMBCL 3L+ HDT)

Zusätzlich zu den genannten ZVT sollte auch Lisocabtagen-Maraleucel berücksichtigt werden (4–6).

Deshalb ergibt sich für Patienten mit R/R DLBCL ab der 3. Therapielinie, die für eine HDT in Frage kommen, als ZVT eine

<ul style="list-style-type: none"> ● Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tisagenlecleucel, ○ Lisocabtagen-Maraleucel, ○ einer IDT mit MINE gefolgt von einer HDT mit autologer SZT bei Ansprechen auf die IDT und ○ einer IDT mit MINE gefolgt von einer HDT mit allogener SZT bei Ansprechen auf die IDT. <p><u>Ad ZVT für Population-2 (DLBCL/PMBCL 3L+ non-HDT)</u></p> <p>Für die Patientenpopulation “Erwachsene mit R/R DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die für eine <u>HDT nicht infrage kommen</u> (DLBCL/PMBCL 3L+ non-HDT)” ergeben sich aus dem Zulassungsstatus sowie den Empfehlungen in Leitlinien verschiedene Behandlungsoptionen, wobei ein klarer Standard nicht definiert ist. Vielmehr müssen hier patientenindividuell Entscheidungen in Abhängigkeit der Vortherapie, der Biologie der Erkrankung, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes des Patienten getroffen werden. Dabei stehen zum Beispiel T-Zell vermittelte Therapien wie Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel für alle Patienten ab der 3. Therapielinie zur Verfügung. Nach Empfehlungen der Leitlinien ist für alle Patienten ab dem 2. Rezidiv die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR-T-Zellen zu prüfen (5, 6). Eine Einschränkung des Anwendungsgebietes in Abhängigkeit einer Eignung der Patienten für eine HDT ist nicht gegeben (4, 7, 8). Als weitere T-Zell vermittelte Therapie steht seit kurzem auch der bispezifische Antikörper Glofitamab zur Verfügung (2). Neben zellulären Therapieansätzen benennen die Leitlinien auch die Chemoimmuntherapien R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) sowie</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien 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 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</p>
---	--

<p>die Kombination von Polatuzumab Vedotin mit Rituximab und Bendamustin und von Tafasitamab mit Lenalidomid (5, 6). Diese werden in Leitlinien als Behandlungsoptionen genannt und entsprechen dem Versorgungsstandard.</p> <p>Unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ergibt sich für Patienten mit R/R DLBCL ab der 3. Therapielinie, die für eine <u>HDT nicht in Frage kommen</u>, als ZVT eine</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lisocabtagen-Maraleucel, ○ Tisagenlecleucel, ○ Loncastuximab tesirin ○ Glofitamab, ○ Polatuzumab Vedotin + Rituximab + Bendamustin, ○ Tafasitamab + Lenalidomid, ○ Monotherapie Pixantron, ○ R-GemOx, ○ R-DHAP und ○ R-ICE. 	<p>den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.</p>
--	--

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Axicabtagen-Ciloleucel - (DLBCL, PMBCL, Drittlinie): 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. Bristol Myers Squibb. Fachinfo Breyanzi®; September 2023.
5. 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_DLBC L_Langversion_1.0.pdf [aufgerufen am: 02.03.2023].
6. 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].
7. Novartis Pharma GmbH. Fachinfo Kymriah®; April 2023.
8. Gilead Sciences GmbH. Fachinfo Yescarta®; Juli 2023.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	19. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel</p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 02. Oktober 2023 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Axicabtagen-Ciloleucel bei Erwachsenen zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL), nach 2 oder mehr systemischen Therapien, veröffentlicht.</p> <p>Der G-BA hat für die Zielpopulation des Anwendungsgebiets basierend auf ihrer Eignung für eine Hochdosistherapie zwei Subpopulationen mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien definiert:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, <u>für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</u>:<ol style="list-style-type: none">A.B. [Zweckmäßige Vergleichstherapie ist] eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von<ul style="list-style-type: none">• Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),• einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, und	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie. <p>2. Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, <u>für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt</u>:</p> <p>[Zweckmäßige Vergleichstherapie ist] eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none">• CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),• dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),• Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL),• Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL),• Monotherapie Pixantron,• Bestrahlung und• Best-Supportive-Care. <p>Diese Festlegung ist aus Sicht der Novartis Pharma GmbH aus zwei Gründen nicht nachvollziehbar:</p> <ol style="list-style-type: none">1. <i>Aufteilung der Zielpopulation in zwei Subpopulationen nicht sachgerecht</i>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapie im genannten Anwendungsgebiet erfolgt patientenindividuell sehr unterschiedlich. Ein Therapiestandard ist derzeit nicht etabliert und die Einteilung in hochdosisfähige und nicht-hochdosisfähige Patienten spielt ab der Drittlinie eine untergeordnete Rolle.</p> <p>Dies spiegeln auch die aktuellen Fassungen der DGHO-, der NCCN- und der S3-Leitlinie wider, die die Unterteilung in hochdosisfähige und nicht-hochdosisfähige Patienten jeweils nur im ersten Rezidiv berücksichtigen. In späteren Linien sind weitere Faktoren, wie die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie, die Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation, die Vortherapie, der individuelle Krankheitsverlauf oder die molekulargenetischen Eigenschaften des Lymphoms für die Therapieentscheidung maßgeblich (1-4).</p> <p><i>2. Keine Berücksichtigung von CAR-T-Zelltherapien für Patienten der Subpopulation 2</i></p> <p>Der G-BA berücksichtigt für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Subpopulation 2), keine CAR-T-Zelltherapien.</p> <p>Sowohl Tisagenlecleucel als auch Lisocabtagen maraleucel sind jedoch explizit zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (5, 6) sowie PMBCL (und follikulärem Lymphom Grad 3B) (6) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, und sind damit grundsätzlich für die gesamte Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets einsetzbar.</p>	<p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 rezidivierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVG 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 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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus wird eine CAR-T-Zelltherapie von aktuellen Leitlinien standardmäßig für die Therapie nach zwei oder mehr Linien empfohlen: Laut DGHO-Leitlinie soll „<i>bei Patienten ab dem 2. Rezidiv immer die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR-T-Zellen geprüft werden</i>“ (1). Auch die S3-Leitlinie empfiehlt die CAR-T-Zelltherapie bei kurativer Therapieintention grundsätzlich ab der Drittlinie, unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie: „<i>Bei primär kurativer Therapieintention soll Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR-T-Zelltherapie angeboten werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist</i>“ (2).</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH aus den oben genannten Gründen der Auffassung, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> • innerhalb der komplexen, fortgeschrittenen Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Aufteilung in zwei Subpopulationen nach dem Kriterium der Eignung für eine Hochdosistherapie erfolgen kann und dass • CAR-T-Zelltherapien (Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel) unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien anzusehen sind. <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist eine vergleichende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den verschiedenen CAR-T-Zell-</p>	<p>eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Produkten im Anwendungsgebiet nicht möglich, da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen.	Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022 [abgerufen am 04.10.2023]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>. 2022.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). 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. [abgerufen am 04.10.2023]. Abrufbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. 2022.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 5.2023 - July 7, 2023. 2023 [abgerufen am 04.10.2023]. Abrufbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Loncastuximab tesirin (D-936). 2023.
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen; Infusionsdispersion (Stand: 04/2023). 2023.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml; Infusionsdispersion (Stand: 09/2023). 2023.

5.4 Stellungnahme der 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 01.10.2023 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>Aufgrund der Absenkung der Orphan Drug-Umsatzgrenze von 50 auf 30 Millionen Euro im Rahmen des am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes erfolgt eine erneute Nutzenbewertung von Axi-Cel gemäß § 35a SGB V mit Verfahrensstart zum 01.07.2023 (2). Bei Axi-Cel handelt es sich weiterhin um ein Orphan Drug.</p> <p>Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden 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)						
I.5 – I.7	<p>Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axi-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="291 786 1173 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 786 414 911">Fragestellung</th> <th data-bbox="414 786 792 911">Indikation</th> <th data-bbox="792 786 1173 911">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 911 414 1366">1</td> <td data-bbox="414 911 792 1366"><i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i></td> <td data-bbox="792 911 1173 1366"> <i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),</i> • <i>einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer</i> </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	1	<i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i>	<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),</i> • <i>einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer</i> 	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie						
1	<i>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i>	<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),</i> • <i>einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer</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)			
	<table border="1" data-bbox="288 523 1171 810"> <tr> <td data-bbox="288 523 414 810"></td> <td data-bbox="414 523 792 810"></td> <td data-bbox="792 523 1171 810"> <ul style="list-style-type: none"> • Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), • Monotherapie Pixantron, • Bestrahlung, • BSC </td> </tr> </table> <p data-bbox="288 810 1171 1005"><i>Az: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; CAR: chimärer Antigenrezeptor; BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch</i></p> <p data-bbox="288 1005 1171 1388"><i>Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 2 benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation – ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen – eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T Zelltherapie (Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel) und autologe oder allogene</i></p>			<ul style="list-style-type: none"> • Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), • Monotherapie Pixantron, • Bestrahlung, • BSC 	<p data-bbox="1182 523 2094 941"></p> <p data-bbox="1182 941 2094 1021">Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p data-bbox="1182 1021 2094 1388">Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie 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</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), • Monotherapie Pixantron, • Bestrahlung, • BSC 			

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>Stammzelltransplantation, als zweckmäßige Vergleichstherapie. Weitere Therapieoptionen berücksichtigt der pU nicht, da sie gemäß S3-Leitlinie im Gegensatz zu den CAR-T-Zellen und Stammzelltransplantationen keine Therapiestrategien mit primär kurativer Intention darstellen.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Das hier relevante Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. 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 Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie vornimmt (3). 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 (4). Ferner verzichtet bereits heute das Committee for Advanced Therapies (CAT) der</p>	<p>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 rezidivierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien 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 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. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im</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>Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) auf dieses Kriterium und nimmt keine Unterteilung des Anwendungsgebietes von Axi-Cel nach Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie vor (5).</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 (6, 7).</p> <p><u>Fazit:</u> Eine Aufteilung der Patientenpopulation in zwei Subpopulationen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine Stammzellentransplantation 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 Stammzellentransplantation bzw. Hochdosistherapie nicht den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wider und kann zur</p>	<p>Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder</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)
	Abgrenzung von Patientenpopulationen nicht herangezogen werden.	Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.
I.7	<p>Berücksichtigung der im Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T Zelltherapien Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 4 benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation – ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen – eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T Zelltherapie (Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel) und autologe oder allogene Stammzelltransplantation, als zweckmäßige Vergleichstherapie. Weitere Therapieoptionen berücksichtigt der pU nicht, da sie gemäß S3-Leitlinie [2] im Gegensatz zu den CAR-T-Zellen und</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Stammzelltransplantationen keine Therapiestrategien mit primär kurativer Intention darstellen.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Der G-BA legte für den Wirkstoff Axi-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entsprechend der unter Punkt 1 dargestellter <i>Tabelle 2</i> fest. Mit Ausnahme der CAR-T Zelltherapie Tisagenlecleucel (Tisa-Cel, Kymriah®) spiegeln alle vom G-BA benannten Vergleichstherapien ausschließlich palliative Therapieoptionen wider, die im Gegensatz zur CAR-T Zelltherapie Axi-Cel keinen kurativen Ansatz verfolgen. Vergleichstherapien sind nur dann zweckmäßig, wenn diese ebenfalls mit kurativer Intention durchgeführt werden. Dies steht im Einklang mit der aktuell gültigen S3-Leitlinie, die Therapiestrategien nach primär kurativer oder primär palliativer Zielsetzung unterscheidet (4).</p> <p>Aus Sicht von Galapagos sollten alle im Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T Zelltherapien als zVT von Axi-Cel Berücksichtigung finden, insbesondere wenn diese in nationalen und europäischen Leitlinien zur Behandlung der hier relevanten Patientengruppe empfohlen werden. Unter Anwendung der vier Kriterien des 5. Kapitels § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-</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>BA ergibt sich somit aus Sicht von Galapagos (8), dass neben Tisa-Cel (Kymriah®) auch Liso-Cel (Breyanzi®) für erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien Bestandteil der zVT ist.</p> <p><i>1. Zulassung im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Neben Axi-Cel sind die CAR-T Zelltherapien Tisa-Cel (nur DLBCL) und Liso-Cel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien zugelassen (6, 7, 9).</p> <p><i>2. Nicht-medikamentöse Therapieoptionen</i></p> <p>Als nicht-medikamentöse Therapien mit kurativem Anspruch kommen die autologe Stammzellentransplantation (autoSZT) und die allogene Stammzellentransplantation (alloSZT) infrage. Grundsätzlich scheint eine Bestrahlung ebenfalls möglich, welche in der Drittlinie jedoch vielmehr eine palliative anstatt einer kurativen Intuition verfolgt. Infolgedessen wird die Bestrahlung zur Herleitung der zVT nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>Die beiden nicht-medikamentösen Therapien, die autoSZT und die alloSZT, stellen für die meisten Patienten aufgrund ihres hohen Alters, eines schlechten Allgemeinzustands (Eastern Cooperative</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>Oncology Group [ECOG]-Performance Status), einer refraktären Erkrankung oder erhöhter kumulativer Toxizität durch vorherige Chemotherapien keine tatsächliche Therapieoption dar, sodass diese im vorliegenden Anwendungsgebiet eine untergeordnete Rolle spielen und keine weitere Berücksichtigung finden (4).</p> <p><i>3. G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Insgesamt liegen sechs Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lisocabtagen maraleucel mit Beschluss vom 06. April 2023 (10)• Axicabtagen-Ciloleucel mit Beschluss vom 3. November 2022 (11)• Tafasitamab mit Beschluss vom 3. März 2022 (12)• Tisagenlecleucel mit Beschluss vom 17. September 2020 (13)• Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. August 2020 (14)• Pixantron mit Beschluss vom 16. Mai 2013 (15) <p>Im Beschluss vom 06.04 2023 zu Liso-Cel zur Behandlung des DLBCL, PMBCL und FL3B sieht der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt</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>an (10). In dem Beschluss zu Axi-Cel vom 03.11.2022 wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Dies gilt für beide Patientenpopulationen mit DLBCL und PMBCL (11). Zu einem vergleichbaren Beschluss kommt der G-BA bei Tisa-Cel zur Behandlung des DLBCL vom 17.09.2020 sowie bei Tafasitamab zur Behandlung des DLBCL vom 03.03.2022, in dem die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt und somit der Zusatznutzen nicht quantifizierbar ist (12, 13). Der Beschluss von Tisa-Cel ist bis zum 01.09.2023 befristet und aktuell hat das Verfahren nach § 35a SGB V zur erneuten Bewertung von Liso-Cel begonnen (13). Im Beschluss vom 20.08.2020 zu Polatumab vedotin zur Behandlung des DLBCL wurde ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt (14). Mit Beschluss vom 16.05.2013 stellte der G-BA für Pixantron zur Behandlung von Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen einen Zusatznutzen als nicht belegt fest (15).</p> <p>Ferner gilt die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Methoden Krankenhausbehandlung) zu berücksichtigen (16).</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>4. Allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Die für das hier vorliegende Anwendungsgebiet von Axi-Cel relevanten Leitlinien empfehlen erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien entsprechend der Empfehlungen für ein DLBCL zu behandeln (3, 4, 17). Infolgedessen werden Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des r/r DLBCL zur Beurteilung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse herangezogen.</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie unterscheidet die Therapiestrategie in primär kurativ oder primär palliativ unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien. Da CAR-T Zelltherapien eine kurative Intention verfolgen, ist die primär kurative Therapiestrategie von maßgeblicher Relevanz im Anwendungsgebiet. Bei primär kurativer Intention soll bei Patienten mit mindestens zweitem Rezidiv oder Progress gemäß Leitlinienempfehlung eine CAR-T Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht bereits in der Zweitlinie erfolgt ist. Die Durchführung einer alloSCT soll hingegen erst nach Behandlung mit einer CAR-T Zelltherapie erfolgen oder sofern diese beim Patienten nicht durchgeführt werden kann. Neben Axi-Cel stehen als CAR-T Zelltherapien Liso-Cel und Tisa-Cel zur Verfügung. Eine Priorisierung der drei CAR-T-Zelltherapien wird von der deutschen S3-Leitlinie</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>nicht vorgenommen, vielmehr werden alle drei CAR-T Zelltherapien empfohlen und sind somit im deutschen Versorgungskontext relevant. Alternativ kann Patienten in der Drittlinie mit primär kurativer Intention eine weitere konventionelle Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden, sofern diese aufgrund ihres Alters und/oder Komorbiditäten für solche eine Therapie in Frage kommen. Kann bei diesen Patienten durch eine konventionelle Immunchemotherapie eine partielle oder komplette metabolische Remission des DLBCL erreicht werden, sollte außerdem eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autoSCT angeboten werden (4). Patienten, die aufgrund ihres Alters und/oder Komorbiditäten für CAR-T Zelltherapien, alloSCT, autoSCT und/oder konventionelle Immunchemotherapie nicht in Frage kommen, verfolgen in der Regel eine primär palliative Behandlungsstrategie (4, 17). Da CAR-T Zelltherapien jedoch eine kurative Therapieintention verfolgt, spielen diese palliativen Therapiekonzepte in der Herleitung der zVT im Anwendungsgebiet keine Rolle.</p> <p><u>Fazit:</u> Zusammenfassend sollen Patienten mit DLBCL und PMBCL in der Drittlinie bei primär kurativer Therapiestrategie mit einer zugelassenen CAR-T Zelltherapie behandelt werden, sofern dies</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>nicht bereits in der Zweitlinie erfolgte. Als weitere kurative Therapieoption steht die Stammzellentransplantation zur Verfügung, welche aufgrund ihrer hohen Anforderungen an das Alter, Allgemeinzustand, Status der Erkrankung sowie Toxizität jedoch keine tatsächliche Therapieoption für Patienten darstellt. Alle weiteren Therapieoptionen in der Drittlinie verfolgen entweder einen palliativen Anspruch oder werden nachrangig zu CAR-T Zelltherapien empfohlen. Somit ergibt sich unter Anwendung der vier Kriterien des 5. Kapitels § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA aus Sicht von Galapagos, dass die CAR-T Zelltherapien Liso-Cel und Tisa-Cel die zVT im Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie darstellen. Alle drei CAR-T-Zelltherapien werden ohne Priorisierung von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und sind somit im deutschen Versorgungskontext relevant.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie), IQWiG-Berichte – Nr. 1639, Stand: 27. September 2023.
2. Gesetz zur finanziellen Stabilisierung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) vom 7. November 2022, ausgegeben zu Bonn am 11. November (2022).
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 5.2023. Stand: 07. Juli 2023.
4. 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.
5. 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.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand: April 2023.
7. Kite Pharma EU B.V. Yescarta®. Stand: 22. Oktober 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 20. April 2023 und in Kraft getreten am 22. Juli 2023.
9. Novartis Europharm Limited. Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: April 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien) vom 6. April 2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) vom 3. November 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid) vom 3. März 2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) vom 17. September 2020.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) vom 20. August 2020.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pixantron vom 16. Mai 2013.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006, geändert am 15. September 2022 und in Kraft getreten am 7. Dezember 2022.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom. Stand: Juli 2022.

5.5 Stellungnahme DGHO, DAG-HSZT, GLA

Datum	23. Oktober 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen Ciloleucel (Nutzenbewertung vom 27.09.2023)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DAG-HSZT, 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. 1639) festgestellt, dass sich ein Zusatznutzen von Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) zur Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome (DLBCL, PMBCL) jenseits der zweiten Therapielinie weder für Transplantations-geeignete noch -ungeeignete Patienten* belegen lässt. Im IQWiG-Gutachten wird keine der vom pU angeführten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens für geeignet erachtet. Als Hauptgründe dafür benennt das Gutachten das Fehlen eines Vergleichsarms in der prospektiven Studie ZUMA-1 und den retrospektiven Charakter der vergleichenden Registerstudien. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 02.10.2023 eröffnet.</p> <p>Demgegenüber sehen wir auf der Basis der verfügbaren Evidenz Anhaltspunkte für einen relevanten Zusatznutzen von Axicel auch jenseits der Zweitlinientherapie von Pat. mit großzelligem Lymphom unabhängig von ihrer Eignung für eine Hochdosistherapie. Axicel stellt in dieser Indikation gemeinsam mit den anderen zugelassenen CAR-T-Zellprodukten einen mittlerweile international etablierten Therapiestandard dar.</p> <p><i>Begründung:</i> Randomisierte Vergleiche liegen nicht vor, auch nicht gegenüber den alternativen CAR-T-Zell-Produkten Tisacel und Lisocel. Die vom pU herangezogenen, indirekten Vergleiche aus verschiedenen Registern können keine randomisierte Studie ersetzen, jedoch belastbare Anhaltspunkte liefern: Axicel hat beim r/r DLBCL oder PMBCL nach mindestens 2 Vortherapien ein kuratives Potenzial für mindestens ein Drittel der Pat. Unter der Voraussetzung, dass Tisacel für beide Fragestellungen als Zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist, ergeben sich darüber hinaus Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Axicel im hier zu bewertenden Indikationsfeld im Sinne einer tendenziell besseren Wirksamkeit bei stärkerer Neurotoxizität und ansonsten vergleichbarer Verträglichkeit gegenüber Tisacel.</p> <p><small>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</small></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>2. Einleitung: Grundlagen</p> <p>Das <i>diffuse großzellige B-Zell-Lymphom</i> (DLBCL) ist mit einer Inzidenz von 4-5 / 100000 in Europa das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Das DLBCL kann in jedem Lebensalter auftreten, ist mit einem Altersmedian jenseits des 70. Lebensjahrs jedoch präferenziell eine Erkrankung des älteren Menschen ¹. Es führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie bei einem Teil der Patienten Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Der Therapieanspruch ist kurativ. Therapiestandard in der Erstlinie ist eine Chemoimmuntherapie mit 6 Zyklen des R-CHOP- bzw. Pola-R-CHP-Protokolls. Je nach patientenindividuellem Internationalem Prognostischen Index (IPI) kann damit eine Heilungsrate von 55% bis 90% erreicht werden ², so dass sich in jüngerer Zeit risikoadaptierte, IPI-geleitete Deeskalationen bzw. Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben 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>Das <i>primäre mediastinale B-Zell-Lymphom</i> (PMBCL) wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation wie das DLBCL den großzelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) zugeordnet. Mit nur 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt stellt es eine seltene Entität dar ⁵. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Erkrankung ist klinisch durch den namensgebenden, in der Regel großen Mediastinaltumor charakterisiert. Der Therapieanspruch ist ebenfalls kurativ. Mit einer am DLBCL orientierten Erstlinientherapie mit R-CHOP-basierten Therapieregimen, ggf. kombiniert mit konsolidierender Radiotherapie, können Heilungsraten von >80% erwartet werden ⁶. Neuere Studien deuten darauf hin, dass diese Ergebnisse durch dosisintensivierte R-CHOP-Modifikationen verbessert werden können und auf diese Weise die Radiotherapie entbehrlich wird ⁷. Ein bemerkenswerter Unterschied zum DLBCL ist, dass ein eventuelles Therapieversagen fast ausschließlich</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>während oder unmittelbar nach der Primärtherapie stattfindet, während explizite Rezidive äußerst selten sind ⁶⁻⁸.</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;9}, 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% ^{10;11}. Als Standardzweitlinientherapie des LBCL galt 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>geeigneten Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (<50% der Primärtherapieversager) eine platinhaltige Chemoimmuntherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) ^{12;13}. Aufgrund des in der Hochrisikorezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten tatsächlich durchgeführt werden ^{11;14}. Eine aktuelle Datenabfrage bei der EBMT für Ersttransplantationen beim rezidierten DLBCL ergab, dass das mediane Alter von aller von 2016 bis 2020 autolog transplantierten Patienten 58 (Range 18-82) Jahre betrug, und weniger als 25% der Transplantierten 65 Jahre oder älter waren (EBMT 2023, Data on file). Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden ^{11;15}. Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer Kuration zugeführt werden konnten.</p> <p>Patienten, die auf intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategien inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloHCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten (<65-70 Jahre).</p> <p>Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim primär refraktären bzw. früh rezidierten LBCL kein etablierter Standard mit kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner HCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie, dass hiermit bei einem kleinen Anteil der behandelten Patienten längere Remissionen erreicht werden können ^{16;17}. Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden ¹⁸⁻²⁰. Ähnliches gilt für Tafasitamab ²¹. Bis zum Beweis des Gegenteils ist daher davon auszugehen, dass es sich beim LBCL nach zweimaligen Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien in aller Regel um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt ^{3;12} (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)
<p style="text-align: center;">Therapie des DLBCL nach 2 vorherigen Behandlungslinien</p> <pre> graph TD A[Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom >1. Progress, rezidiert / refraktär] --> B[Alter ≤80 Jahre CAR-T fähig, kurativ behandelbar] A --> C[Alter >80 Jahre, frail nicht CAR-T fähig, nicht kurativ behandelbar] B --> D[CAR-T naiv] B --> E[CAR-T exponiert] D --> F[CAR-T Zellen] E --> G[BITEs] G --> H[Allo TX] C --> I[Loncastuximab Tesirin] C --> J[Polatuzumab Vedotin + BR] I --> K[Tafasitamab + Lenalidomid] J --> L[Immun- chemotherapie] K --> M[Experimentelle Therapie, z. B. VIPOR] L --> N[Nicht-intensive Therapieansätze] M --> O[nur Best Supportive Care] N --> O I -.-> O J -.-> O K -.-> O L -.-> O </pre>	

Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie ab der 3. Linie

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>Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem LBCL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben den bereits länger im Versorgungsalltag etablierten Produkten Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) sind dies Tisagenlecleucel (Tisacel) und seit Juni 2022 auch Lisocabtagen Maraleucel (Lisocel) ²²⁻²⁴. Mittlerweile konnten für Axicel in US-amerikanischen und europäischen Registerstudien die wesentlichen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der ZUMA-1-Zulassungsstudie bestätigt werden. Danach wird zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Axicel-Gabe regelhaft ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 35%-45% und ein Gesamtüberleben von >50% erreicht ²⁵⁻³⁰. Bemerkenswert ist, dass jenseits der 15. Monats nach Axicel-Infusion so gut wie keine Rezidivereignisse mehr auftreten ^{25;27;28;30;31}. Höhergradige Zytokinfreisetzungssyndrome (CRS) werden bei <10% der Patienten, und höhergradige Neurotoxizitäten bei immerhin 15%-30% der Patienten beobachtet, wobei das Risiko von Neurotoxizität mit Axicel höher als mit Tisacel zu sein scheint ³². Für die 3%-8% betragende Non-Relapse Mortality (NRM) sind jedoch vor allem Infektionen als Folge der teils protrahierten Neutropenien und des länger anhaltenden kombinierten T- und B-Zelldefekts nach CART-Therapie verantwortlich ^{27;28;30}. Prädiktoren eines ungünstigen Behandlungsergebnisses sind einerseits Tumoraktivitätsparameter wie die LDH, andererseits der Allgemeinzustand des Patienten zu Therapiebeginn ^{25;27;28;30-32}. Demgegenüber spielt das Lebensalter per se für das Behandlungsergebnis keine nachteilige Rolle ^{30;33}.</p> <p>Mittlerweile deuten relativ umfangreiche Analysen aus dem Versorgungsalltag sowohl in den USA als auch in Europa darauf hin, dass Axicel sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des progressionsfreien Überlebens Vorteile gegenüber Tisacel besitzt ^{27;28;30-33}.</p> <p>Mit Licocel steht nun ein drittes CAR-T-Zell-Produkt für die Behandlung des LBCL jenseits der zweiten Linie zur Verfügung. Studiendaten lassen vermuten, dass es in dieser Indikation eine vergleichbare Wirksamkeit wie Axicel bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil aufweist.²⁴. Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag fehlen allerdings bisher.</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>Mittlerweile ist Axicel auch für die <i>Zweitlinienbehandlung</i> des DLBCL zugelassen, nachdem in einer Phase-3-Studie signifikante Vorteile hinsichtlich ereignisfreien Überlebens und Lebensqualität gegenüber dem bisherigen Standard (sequenzielle Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoSCT) gezeigt werden konnten ^{34;35}. Für Lisocel existieren kongruente Studienergebnisse für die zweite Linie ^{36;37}. Im hier zu bewertenden Indikationsfeld jenseits der Zweitlinie handelt es sich jetzt mehrheitlich um Pat., bei denen eine CAR-T-Zelltherapie aufgrund der Krankheitsdynamik im Rahmen der Zweitlinientherapie nicht gelingt (z.B. Progress unter Brückentherapie), oder, zum geringeren Teil, um solche Pat., bei denen das erste Rezidiv erst nach der 12-Monatsfrist aufgetreten ist. Das Patientenkollektiv unterscheidet sich heute somit substantiell von dem Patientenkollektiv das in der ZUMA-1 Studie untersucht wurde.</p> <p>Da eine vorausgegangene CART-Therapie die Grundlage für eine zweckmäßige Rezidivtherapie in dritter oder späterer Linie erheblich verschieben dürfte, beziehen sich die folgenden Einlassungen ausschließlich auf CART-naive Patientenpopulationen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</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. 28 - I.18 - f.	<p>I 2 Fragestellung</p> <p><i>Vorbemerkung:</i> Es gibt in dieser Indikation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Die Therapie erfolgt nach ärztlicher Maßgabe. Die Einteilung in die beiden die Fragestellungen definierenden Subgruppen entspricht nicht mehr der Versorgung. Die Kriterien für die Eignung zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation und zur Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie sind nicht identisch. Es gibt derzeit nur wenige Pat. mit Kontraindikationen gegen eine CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Dessen ungeachtet hat der Gemeinsame Bundesausschuss als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für Hochdosistherapie-geeignete Patienten die CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Tisacel) bzw. das „MINE“-Regime (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid)³⁸ gefolgt von einer konsolidierenden autoHCT oder allogenen HCT (alloHCT) festgelegt (Fragestellung 1), und für hochdosisungeeignete eine Reihe von nicht kurativen Regimes nach ärztlicher Maßgabe (Fragestellung 2).</p> <p><i>Kommentar:</i> Zur Unzweckmäßigkeit des MINE-Regimes s. unsere Stellungnahme im Verfahren zur Nutzenbewertung Axicel in der Zweitlinientherapie. Ergänzend müsste noch die CAR-T-Zelltherapie Lisocel als ZVT einbezogen werden. Für autoHCT-ungeeignete Patienten wären ebenfalls Tisacel und Lisocel die zweckmäßigeren Vergleichstherapien. Da wir es auch in der dritten Therapielinie bei DLBCL und PMBCL mit einer potenziell kurablen Erkrankung zu tun haben, sei angemerkt, dass Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie zwar auch für diese Modalitäten bei einem kleinen Anteil der</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder</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)
	betroffenen Patienten langfristige Remissionen suggerieren ^{16,17} , dies im Versorgungsalltag jedoch bisher nicht bestätigt werden konnte ¹⁸⁻²¹ .	Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.
S. 30 - I.20 - ff.	<p>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool</p> <p><i>Vorbemerkung:</i> Der Bericht des IQWiG fokussiert vor allem auf die methodischen Limitationen des Vergleichs von Daten aus ZUMA-1 mit Daten verschiedener Register. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p> <p>Im IQWiG-Gutachten wird keine der vom pU zum Vergleich mit der Zweckmäßigen Vergleichstherapie Tisacel benannten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens für geeignet erachtet. Als Hauptgründe dafür benennt das Gutachten das Fehlen eines Vergleichsarms in der prospektiven Studie ZUMA-1 und den retrospektiven Charakter der vergleichenden DESCAR-T-Studie und der Metaanalyse von RainCity Analytics mit allen dadurch bedingten Limitationen einschließlich unzulänglicher UE-Erfassung. Ein Versuch der Bewertung des Zusatznutzens gegenüber den Transplantationen wird weder vom pU noch vom IQWiG unternommen.</p> <p><i>Kommentar:</i> Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen zum Vergleich verschiedener CAR-T-Zelltherapien. Solche sind bisher nicht erfolgt und in absehbarer Zeit auch nicht zu erwarten. Die alternative potenziell kurative zelluläre Immuntherapie alloHCT kommt aufgrund der Eligibilitätseinschränkung der Mehrzahl der betroffenen Patienten hierfür nicht in Frage. Eine autoHCT dürfte ebenfalls 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)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der großen Mehrzahl der Patienten in dieser Behandlungssituation weder möglich noch medizinisch sinnvoll sein. Dies umso mehr, als die Studiendaten in zweiter Behandlungslinie auf eine signifikante Überlegenheit von Axicel/Lisocel gegenüber einer auf eine autoHCT abzielende Therapiestrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte hindeuten ^{37,39}.</p> <p>Vor diesem Hintergrund könnte die Konsequenz sein, sich auf den Standpunkt zu stellen, dass unter diesen Umständen eine quantitative Nutzenbewertung grundsätzlich nicht möglich ist. Allerdings birgt diese puristische Sichtweise die Gefahr, dass den betroffenen Patienten eine potenziell kurative Behandlungsoption vorenthalten wird.</p> <p>Insofern erscheint der Ansatz des IQWiG zwingend, zur Nutzenbewertung auch vergleichende Studien geringerer Evidenzstärke zu berücksichtigen. Dies impliziert allerdings zwangsläufig Qualitätseinbußen, die zwar bei der Interpretation berücksichtigt werden müssen, aber nicht zur grundsätzlichen Unbrauchbarkeit dieser Evidenz führen. Wenn man für retrospektive Studien dieselben Qualitätsmerkmale fordern wollte wie für prospektive, wären diese für die Nutzenbewertung grundsätzlich disqualifiziert und das Führen von Registern entbehrlich. Namentlich das lückenhafte UE-Monitoring kann bei Therapien, bei denen die UE aus einarmigen prospektiven Studien und randomisierten prospektiven Studien aus anderer Behandlungslinie bestens bekannt und mit publizierten Registerdaten konkordant sind, kein KO-Kriterium für die Berücksichtigung vergleichender Registerstudien sein. Dies insbesondere, wenn es sich um Vergleiche potenziell kurativer mit nicht kurativen Therapien handelt.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40 - I.33 - ff.	<p>I 4 / I 5 Zusatznutzen</p> <p>Das IQWiG-Gutachten erachtet für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Randomisierte Vergleiche liegen nicht vor, auch nicht gegenüber den alternativen CAR-T-Zell-Produkten Tisacel und Lisocel. Die vom pU herangezogenen, indirekten Vergleiche aus verschiedenen Registern können keine randomisierte Studie ersetzen, jedoch belastbare Anhaltspunkte liefern. Die mittlerweile umfangreichen Registerdaten, auch aus dem deutschen Versorgungskontext, bei Pat. mit r/r DLBCL oder PMBCL nach mindestens 2 Vortherapien bestätigen jedenfalls das kurative Potenzial von Axicel in dieser Indikation ^{27;40}. Unter der Voraussetzung, dass Tisacel für beide Fragestellungen als Zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen ist, ergeben sich darüber hinaus Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Axicel im hier zu bewertenden Indikationsfeld im Sinne einer tendenziell besseren Wirksamkeit von Axicel bei stärkerer Neurotoxizität und ansonsten vergleichbarer Verträglichkeit gegenüber Tisacel. Bei hochdosisfähigen Patienten sehen wir zudem Anhaltspunkte für einen relevanten Zusatznutzen von Axicel gegenüber der autologen und allogenen Transplantation ⁴¹⁻⁴³.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</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. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.
6. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:782-790.
7. Camus V, Rossi C, Sesques P et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv.* 2021;5:3862-3872.
8. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann.Oncol.* 2011;22:664-670.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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
13. 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.

14. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:629-639.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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
22. 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.
23. 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.
24. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852.
25. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:3119-3128.
26. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:3095-3106.
27. 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. *Blood* 2022;140:349-358.

28. Kuhnl A, Roddie C, Kirkwood AA et al. A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br.J.Haematol.* 2022;198:492-502.
29. Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica* 2023;108:110-121.
30. Jacobson CA, Locke FL, Ma L et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant.Cell Ther.* 2022;28:581.e1-581.e8.
31. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat.Med.* 2022;28:2145-2154.
32. Landsburg DJ, Erigault M, Heim M et al. Real-World Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Subgroup Analyses from the CIBMTR Registry [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2022;140:656.
33. 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.
34. 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.
35. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140:2248-2260.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Schubert ML, Bethge WA, Ayuk FA et al. Outcomes of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory primary mediastinal B-cell lymphoma compare favorably to diffuse large B-cell lymphoma: a GLA/DRST registry study. *Blood Adv.* 2023;7:6191-6195.

41. Dreger P, Dietrich S, Schubert ML et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv.* 2020;4:6157-6168.
42. Hamadani M, Gopal AK, Pasquini MC et al. Allogeneic Transplant and CAR-T Therapy After Autologous Transplant Failure in DLBCL: A Noncomparative Cohort Analysis. *Blood Adv.* 2022;6:486-494.
43. Glass B, Sureda A, Boumendil A et al. Allogeneic stem cell transplantation or CART therapy in \geq third line treatment of large B cell lymphoma (LBCL) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2022;140:3344.

5.6 Stellungnahme der 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. 1639) (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1639 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung das Anwendungsgebiet abhängig davon, ob der Patient noch für eine Hochdosistherapie (HD-Therapie) infrage kommt oder nicht, in zwei Fragestellungen unterteilt (2).</p> <p>Für die 1. Fragestellung (Patienten, die für eine HD-Therapie infrage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapien als Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),• Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HD-Therapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HD-Therapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>Für die 2. Fragestellung (Patienten, die nicht für eine HD-Therapie infrage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapien als Optionen der zVT im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:</p> <ul style="list-style-type: none">• CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)• dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)• Pola-BR (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab) (nur für Personen mit DLBCL)• Tafa-Len (Tafasitamab + Lenalidomid) (nur für Personen mit DLBCL)• Monotherapie Pixantron• Bestrahlung• BSC (Best-Supportive-Care) <p>Im Dossier wurden vom pU zur Ableitung des Zusatznutzen Ergebnisse aus der 1-armige Zulassungsstudie ZUMA-1 sowie vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T zugrunde gelegt. Vergleichende Daten aus einer randomisiert kontrollierten Phase III Studie zeigt der pU nicht in seinem Dossier.</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.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiGs insbesondere hinsichtlich der durch den G-BA festgelegten zVT Stellung nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Position von AbbVie:</p> <p>Wie in der Nutzenbewertung zu Loncastuximab tesirin (Vorgangsnummer 2023-05-15-D-936) in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet (3, 4) 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) geändert. Im Vergleich zu der Benennung der zVT durch den G-BA in der am 10. März 2023 durchgeführten Beratung zum vorliegenden Verfahren hat der G-BA folgende Veränderungen an der zVT vorgenommen (1, 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterteilung der Fragestellung in zwei Untergruppen entsprechend der Eignung der Patienten für eine HD-Therapie • Wechsel von einer „patientenindividuellen Therapie“ zu einer „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ <p>AbbVie möchte im Folgenden zur kurzfristigen Umbenennung der zVT sowie zur 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. Auch wenn im Fall von Axicabtagen-Ciloleucel vom pU keine vergleichende Studie vorgelegt wurde, wäre es aus Sicht von AbbVie</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>generell wünschenswert, wenn dies in einer vorausschauenden sowie transparenten Weise erfolgen würde und nicht kurzfristig einen Monat vor Beginn des Verfahrens.</p> <p>Die Planung klinischer Studien sowie die Erstellung eines Nutzendossiers erfordert viele Ressourcen und nimmt viel Zeit in Anspruch. Die Änderung der zVT einen Monat vor Beginn des Verfahrens 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 Relevanz von Beratungsgesprächen infrage, die ja eigentlich dabei helfen sollten, die Evidenzbasis sowie das Dossier optimal auf die Fragestellung und zVT auszurichten.</p> <p>Einteilung der Fragestellung entsprechend HD-Eignung der Patienten</p> <p>Der G-BA unterteilt in seiner aktuellen zVT das Anwendungsgebiet in zwei Fragestellungen und wählt dabei als Unterscheidungsmerkmal die HD-Eignung der Patienten. 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 (2). 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>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Einschätzung der HD-Eignung eines Patienten gibt es derzeit keine einheitliche Definition (6). 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 chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen keine deckungsgleichen Kriterien gelten (7). 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 (8-10). Auch für solche Patienten stellt die CAR T-Zelltherapie eine wichtige potenziell kurative Option dar, die in der Aufteilung der Fragestellungen nicht abgebildet ist.</p> <p>Auch die Empfehlungen der deutschen Leitlinie sehen ab dem 2. Rezidiv keine Einschränkung von CAR T-Zelltherapien entsprechend einer HD-Eignung vor und empfehlen ab dem 2. Rezidiv unabhängig von HD-Eignung primär den Einsatz von CAR T-Zelltherapien zu prüfen (6, 11). Schließlich hat auch der G-BA in seinen vorherigen Beschlüssen zu den CAR T-Zelltherapien Tisagenlecleucel 2020 und Axicabtagen-Ciloleucel 2022 den jeweiligen Zusatznutzen unabhängig von der HD-Eignung der Patienten ausgesprochen (12, 13). Zudem kommt eine allo- bzw. auto-SZT aufgrund der starken Morbidität und relativ hohen Mortalität ab der dritten Therapielinie im DLBCL nur noch für einen Bruchteil der Patienten infrage und wird entsprechend aktuellen Analysen der Versorgungssituation ab der Drittlinie nur noch selten eingesetzt (14, 15). Die aktuelle Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sieht für die 3. Therapielinie im DLBCL sogar gar keine allo- bzw.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auto-SZT vor, sondern empfiehlt den Einsatz von T-Zell basierten Therapien (CAR T-Zelltherapien oder bispezifische Antikörper) sowie nicht-T-Zell basierten Therapien (Loncastuximab tesirin und Selinexor) (16).</p> <p>Zusammen genommen ist die Unterteilung der zVT in zwei Fragestellungen entsprechend der HD-Eignung nicht adäquat. Aus Sicht von AbbVie kommen die CAR T-Zelltherapien auch als zVT-Option für Patienten der Fragestellung 2 infrage, da gemäß Zulassung, Leitlinienempfehlungen sowie Nutzenbewertungen der Einsatz von CAR T-Zelltherapien nicht durch die HD-Eignung des Patienten bestimmt wird. Da Lisocabtagen maraleucel auch für die vorliegende Indikation zugelassen ist, von den aktuellen Leitlinien empfohlen wird und vergleichbare Effekte zu den vom G-BA gelisteten CAR T-Zelltherapien zeigt, sollte Lisocabtagen maraleucel als weitere Option einer CAR T-Zelltherapie der zVT hinzugefügt werden (8, 11). Mit den EU-Zulassungen von Glofitamab und Epcoritamab steht den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nun auch die neue Wirkstoffklasse der bispezifischen Antikörper als Therapieoption zur Verfügung, die den nach wie vor hohen medizinischen Bedarf im Therapiegebiet adressiert (17, 18). Mit Hinblick auf eine zukünftige Anpassung sollten somit auch die bispezifischen Antikörper als zVT-Option berücksichtigt werden.</p> <p>Aktuelle zVT spiegelt die Versorgungssituation nur unzureichend wider</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-</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen 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 rezidivierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) ermöglicht es dem G-BA wieder relevante off-label Therapien als zVT-Option zu bestimmen (19). 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 3. Therapielinie im DLBCL eine versorgungsrelevante Rolle einnehmen (14, 15). Dementsprechend wird der Einsatz dieser Therapien (bspw. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin [RGemOx]) explizit von den deutschen Leitlinien empfohlen (6, 11). Auch gängige Induktionstherapien (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-DHAP etc.) vor einer SZT bestehen aus Rituximabhaltigen Chemoimmuntherapien und werden entsprechend von den Leitlinien explizit empfohlen. 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 (15). Auch dies verdeutlicht, dass die Nichtberücksichtigung der off-label Therapien im DLBCL die Versorgungssituation nicht angemessen wiedergibt.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie sollte die zVT die Therapielandschaft in der Versorgung widerspiegeln. Eine Nichtberücksichtigung von off-label Therapien in der zVT führt insbesondere im DLBCL dazu, dass viele in der</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 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. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Versorgungsrealität der Patienten relevante Therapien unberücksichtigt bleiben. Da Komparatoren in klinischen Studien anhand der Versorgungsrelevanz ausgewählt werden, führt die Nichtberücksichtigung von off-label Therapien im DLBCL ebenfalls dazu, dass ein relevanter Teil der vorhandenen sowie laufenden klinischen Studien (darunter auch randomisiert kontrollierte Studien) im Therapiegebiet nicht mehr als robuste direkt-vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung im DLBCL verwendet werden könnten.</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>maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2023). *Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Zugriff 18.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6763/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-953.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/968/#zweckmaessige-vergleichstherapie>
3. 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>
4. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. (2023). *Modul 3A Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie* Zugriff 18.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6659/2023_05_12_Modul3A_Loncastuximab_tesirin.pdf
5. Gilead Sciences GmbH. (2023). *Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) Modul 3A: Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien*. Zugriff 18.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6760/2023_06_30_Modul3A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). (2022). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem 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/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
7. 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.
8. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. (2023). *Fachinformation: Lisocabtagen maraleucel, Breyanzi®*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.fachinfo.de>
9. Kite Pharma EU B.V. (2022). *Fachinformation: Axicabtagen-Ciloleucel, Yescarta®*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.fachinfo.de>
10. Novartis Pharma GmbH. (2023). *Fachinformation Tisagenlecleucel (Kymriah®)*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022124>
11. 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>
12. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2022). *Tragende Gründe zum Beschluss zum 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 (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)) Zugriff 17.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8976/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820_TrG.pdf

13. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2021). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom*. Zugriff 17.10.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf

14. Daneels W, Rosskamp M, Macq G, Saadon El, 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.

15. 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.

16. National Comprehensive Cancer Network. (2023). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 6.2023 – October 10, 2023*. Zugriff 18.10.2023 von https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

17. European Medicines Agency (EMA). (2023). *Columvi (Glofitamab) EPAR*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi>

18. European Medicines Agency (EMA). (2023). *Tepkinly (Epcoritamab) EPAR*. Zugriff 18.10.2023 von <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepinkly>

19. Bundesministerium für Gesundheit. (2023). *Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG)*. Zugriff 17.10.2023 von <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/albvvg.html>

5.7 Stellungnahme des vfa

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>Das Orphan Drug Axicabtagen-Ciloleucel ist u. a. zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Die erneute Nutzenbewertung zu diesem Anwendungsgebiet findet nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze statt. 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 werden allesamt als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden 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 Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</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 Kombinationen trotz des</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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).	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-953)
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>Präambel</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung nach Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze von Axicabtagen-Ciloleucel in der Indikation des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des rezidivierten oder refraktären primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) nach mind. 2 Vortherapien, veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 02. Oktober 2023.</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel ist eine von drei zugelassenen chimären Antigen-Rezeptor-T-(CAR-T)-Zelltherapien zur Behandlung von Patient:innen mit rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin (NHL)-Lymphomen ab der dritten Therapielinie. Neben Axicabtagen-Ciloleucel sind Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) in diesem oben genannten Anwendungsgebiet zugelassen. Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) hat daher ein berechtigtes Interesse am Stellungnahmeverfahren teilzunehmen.</p> <p>Mit CAR-T-Zelltherapien stehen erstmals Behandlungsoptionen mit kurativer Intention für ein breites Patientenkollektiv zur Behandlung des mehrfach rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Verfügung. Vor der Zulassung der CAR-T-Zelltherapie gab es für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet kaum Aussicht auf Heilung. Als einzig kurative Therapieoption stand die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) zur Verfügung. Da diese Therapie mit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohen Toxizitäten verbunden ist, konnten viele Patient:innen aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten diese Therapie jedoch nicht erhalten. Zudem stellt die Verfügbarkeit eines passenden Spenders eine weitere Herausforderung dar. Entsprechend kam der kurative Therapieansatz für einen großen Anteil von Patient:innen nicht in Frage. Diesen standen dann lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung.</p> <p>Mit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien wurde der therapeutische Bedarf nach gut verträglichen, hochwirksamen und potenziell kurativen Behandlungen für ein breites Patientenkollektiv gedeckt. Die Innovation der CAR-T-Zelltherapie wurde in diesem Anwendungsgebiet dringend erwartet.</p> <p>Die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien kann unabhängig vom Alter der Patient:innen, der Eignung für eine Hochdosistherapie und vorhandenen Refraktäritäten eingesetzt werden.</p> <p>Patient:innen im Anwendungsgebiet, für welche vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapien kein kurativer Therapieansatz zur Verfügung stand, können nunmehr mit einem kurativen Therapieziel behandelt werden. Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien und den Aussagen der Klinikern in der mündlichen Anhörung zu Liso-Cel, sollten Patient:innen mit DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien mit kurativem Therapieziel präferentiell immer eine CAR-T-Zelltherapie angeboten werden [1-4]. Im Vergleich zu CAR-T-Zelltherapien ist die alloSZT mit häufigeren Toxizitäten verbunden. Daher stellt sie nur eine Alternative für Patient:innen dar, die nicht für CAR-T-Zelltherapien geeignet sind. Mit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hohen Ansprechraten und einer dauerhaften Remission, haben CAR-T-Zelltherapien die Behandlungsergebnisse und Prognosen der Patient:innen ab der Drittlinientherapie erheblich verbessert. So haben sich die CAR-T-Zelltherapien nach der erstmaligen Zulassung schnell als klarer Therapiestandard etabliert [1-3].	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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.6	<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 rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none">• zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:<ul style="list-style-type: none">○ Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),○ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,○ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit alloSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p><u>Fragestellung 2:</u> Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt:</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)
	<ul style="list-style-type: none"> • zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison), ○ dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison), ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL), ○ Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), ○ Monotherapie Pixantron, ○ Bestrahlung, ○ Best Supportive Care <p>Stellungnahme BMS:</p> <p>Aus der Sicht von BMS ist die vom G-BA für Axicabtagen-Ciloleucel festgelegte zVT aus den folgenden zwei Gründen nicht adäquat:</p> <p><i>Die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Liso-Cel sind die adäquate zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet</i></p> <p>Liso-Cel ist für die Behandlung von Patient:innen mit DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien zugelassen. Zudem liegt ein G-BA-</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>Beschluss zu Liso-Cel vom 6. April 2023 vor (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867).</p> <p>Gemäß aktueller nationaler und internationaler Leitlinien stellt ab der Drittlinientherapie die Behandlung mit CAR-T-Zellen den Therapiestandard bei Patienten mit mehrfach rezidiviertem oder refraktärem DLBCL dar [2, 3]. Nur bei einem geeigneten Alter und Allgemeinzustand sowie passendem Stammzellspender kommt eine alloSZT infrage [5, 6]. Aufgrund dieser Voraussetzungen sowie der hohen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität ist der Anteil der Patient:innen, die für eine alloSZT geeignet sind, sehr gering [7]. Die Durchführung einer autologen Stammzelltransplantation ist in der klinischen Praxis im vorliegenden Anwendungsgebiet heutzutage meist keine realistische Therapieoption mehr [2-4]. Bei Patient:innen, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Komorbiditäten für eine Stammzelltransplantation bzw. eine CAR-T-Zelltherapie nicht in Frage kommen, kann ein Wechsel zu einem palliativen Therapieregime erfolgen [2, 3].</p> <p>In der deutschen Leitlinie im Anwendungsgebiet werden als Standardtherapie CAR-T-Zelltherapien empfohlen. Wie oben beschrieben, kommt die alloSZT lediglich für eine sehr kleine,</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>ausgesuchte Patient:innenpopulation in Betracht. Im Gegensatz dazu sind CAR-T-Zelltherapien unabhängig von der Suche nach einem passenden Spender einsetzbar und erfordern keine vorherige Remission. Die CAR-T-Zelltherapie ist im Unterschied zur alloSZT demnach auch für Patient:innen mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung geeignet. Zudem weist die Therapie mit CAR-T-Zellen keine spezifische Altersbeschränkung auf.</p> <p>Entsprechend ist für Patient:innen mit DLBCL nach ≥ 2 systemischen Therapien neben Tisagenlecleucel ebenfalls Liso-Cel eine adäquate Behandlungsoption und daher als zVT heranzuziehen. Nach den deutschen medizinischen Fachgesellschaften ist die zVT demnach ebenso danach auszuwählen, ob Sie ein kuratives Potenzial (plateaubildende Überlebenskurve) aufweist [4]. Entsprechend sollten nach Einschätzung der Fachgesellschaften für Therapieoptionen mit explizitem kurativem Anspruch, wie z. B. den CAR-T-Zelltherapien, auch nur Therapieoptionen als zVT herangezogen werden, die ebenfalls mit kurativer Intention angewendet werden, und damit nur andere zugelassene CAR-T-Zelltherapien für einen zweckmäßigen Vergleich in Frage kommen.</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>Die Einteilung nach Hochdosisfähigkeit ist im Anwendungsgebiet nicht länger sachgerecht</p> <p>Der G-BA legt die zVT für Axicabtagen-Ciloleucel getrennt für Patient:innen, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen und für Patient:innen, auf die dies nicht zutrifft, fest.</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.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen 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 rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL</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>Somit können CAR-T-Zelltherapien ebenso für Patient:innen eingesetzt werden, die nicht hochdosisfähig sind. Dies spiegelt sich im zugelassenen Anwendungsgebiet der CAR-T-Zelltherapien wider und wird in dieser Form auch in den medizinischen Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet abgebildet [1-3, 8-10].</p> <p>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 Potential 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</p>	<p>nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien 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 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. Zudem ging aus den eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastximab tesirin zur Behandlung des DLBCL und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach mindestens zwei Vortherapien (Beschluss vom 2. November 2023) sowie auch im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor, dass im Hinblick auf die Therapieentscheidung ab der dritten Therapielinie nicht allein die Eignung für eine Hochdosistherapie sondern auch die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie relevante</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>Patient:innenpopulation in Frage, die mit kurativer Intention behandelt werden soll. Das bedeutet konkret, dass die gesamte Patient:innenpopulation der Fragestellung 1 zuzuordnen ist und daher Fragestellung 2 für Axicabtagen-Ciloleucel in der klinischen Praxis keine Rolle spielt.</p> <p>BMS weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die Differenzierung der Therapieoptionen der zVT in Therapien mit kurativem Potenzial und palliativen Therapien in vergleichbarer Indikation, beispielsweise bei Liso-Cel, nicht umgesetzt wurde und damit das relevanteste Kriterium für die Therapieentscheidung in der klinischen Praxis in diesem Fall vollkommen unberücksichtigt blieb. Aus Sicht von BMS ist nicht nachvollziehbar aus welchem Grund diese Differenzierung im Verfahren von Liso-Cel nicht berücksichtigt wurde [11]. Ebenso weist BMS auch in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Patient:innen mit kurativem Therapieziel, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, immer eine CAR-T-Zelltherapie angeboten werden sollte und die Stammzelltransplantation keine adäquate Alternative darstellt (siehe oben). BMS bittet entsprechend darum, die zVT für Liso-Cel zu prüfen und entsprechend anzupassen.</p>	<p>Parameter darstellen; diesbezüglich liegen gemäß S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie in primär kurativer Intention wie die CAR-T-Zelltherapie sowie die Stammzelltransplantation auf der einen Seite sowie eine Therapie in primär palliativer Intention auf der anderen Seite vor.</p> <p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.</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)
I.7	<p>Anmerkung: Eignung von einarmigen Studien als Evidenzgrundlage zur Nutzenbewertung</p> <p><i>„Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind.“ (I.7)</i></p> <p>Stellungnahme BMS:</p> <p>Gemäß § 4 Absatz 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden, wenn keine klinischen Studien vorliegen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zulassen. Nach Ansicht von BMS sollte in Nutzenbewertungsverfahren die bestverfügbare Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt dies beispielweise ein indirekter Vergleich zweier CAR-T-Zelltherapien dar.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.</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> <ul style="list-style-type: none"> a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi), Tisagenlecleucel (Kymriah) b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi), Tisagenlecleucel (Kymriah) 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel binden mit ihrem artifiziellen chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) spezifisch an CD19- exprimierende Zellen und versetzen damit das Immunsystem in die Lage, die Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen [12, 13]. 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>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>Im vorliegenden Beschluss wurde kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind, benannt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. [Zugriff: 27.03.2023]. 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.
2. 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.
3. 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>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867). [Zugriff: 21.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf.
5. Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. (2012): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Annals of hematology*; 91:931-9.
6. Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. (2010): 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 Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; 16(1):78-85.
7. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P, et al. (2011): 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. *Journal of clinical oncology*; 29(10):1342-8.
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. Novartis Pharmaceuticals (2018): Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 09.10.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B- Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). [Zugriff: 30.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf.
12. 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.
13. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I (2013): The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*; 3(4):388-98.

5.9 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie), Nr. 1639, A23-65, Version 1.0, Stand: 27.09.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel (AxiCel) ist eine neuartige Therapie („Advanced Therapy Medicinal Product“, ATMP). Es handelt sich um ein Gentherapeutikum, das von Patientinnen und Patienten entnommene T-Lymphozyten mit einem viralen Vektor transfiziert. Es kommt zur Transduktion von DNA, sodass T-Lymphozyten einen gegen CD19 (CD, „Cluster of Differentiation“) gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Dieser besteht aus einem „single-chain variable fragment“ (scFv), welches an CD19 bindet, das mit einer transmembranären und einer intrazellulären Domäne fusioniert. Diese beinhaltet kostimulatorische Domänen, welche zur Signalaktivierung und Signalamplifikation nach Bindung der T-Lymphozyten an CD19 exprimierende Lymphomzellen führen und somit zur Expansion der den Patientinnen und Patienten reinfundierten CAR-T-Zellen. Das Oberflächenmolekül CD19 wird spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert, also auch von den Zellen des malignen Lymphoms bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL).</p> <p>AxiCel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit (1)</p> <ul style="list-style-type: none">• DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.• rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. <p>Das Ziel des vorliegenden Verfahrens der frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von AxiCel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>AxiCel wurde bereits 2019 sowie 2022 nach Fristablauf im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation bewertet, damals als „Verfahren für ein seltenes Leiden“, für das gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Wir verweisen dazu auf unsere ausführliche Stellungnahme vom 22.02.2019 (2).</p> <p>Die vorliegende Neubewertung findet statt aufgrund der Überschreitung der 30-Mio-Euro-Umsatzgrenze.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. I.6	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und ZVT</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel</p> <table border="1" data-bbox="331 659 1205 1372"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 659 680 724">Indikation</th> <th data-bbox="680 659 1205 724">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 724 680 1075">Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt^b.</td> <td data-bbox="680 724 1205 1075"> Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^{c,d}: <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL); • einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; • einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1075 680 1372">Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt.</td> <td data-bbox="680 1075 1205 1372"> Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d: <ul style="list-style-type: none"> • CEOP, • dosisadjustiertes EPOCH, • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL), • Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), • Monotherapie Pixantron, </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b .	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^{c,d} : <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL); • einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; • einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie. 	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> • CEOP, • dosisadjustiertes EPOCH, • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL), • Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), • Monotherapie Pixantron, 	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b .	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^{c,d} : <ul style="list-style-type: none"> • Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL); • einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; • einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie. 							
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> • CEOP, • dosisadjustiertes EPOCH, • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL), • Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), • Monotherapie Pixantron, 							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung, • BSC </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation (auto SZT) oder allogenen Stammzelltransplantation (allo SZT) entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit auto SZT behandelt wurden, kommt eine allo SZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur auto SZT nicht möglich war.</p> <p>d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL/PMBCL nach ≥ 2 Vortherapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. 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, kommen als ZVT im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; CAR: chimärer Antigenrezeptor; BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch</p> </td> </tr> </table> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT prinzipiell zu, allerdings kämen auch Chemotherapie-Kombinationen mit Arzneistoffen, die Platin enthalten, in Betracht.</p> <p>Des Weiteren ist die Unterscheidung „für Hochdosistherapie geeignet oder nicht“ in dieser Therapiesituation meist nicht mehr relevant. Für Stammzelltransplantation (SZT) geeignete Patientinnen und Patienten erhalten diese in der Regel in der zweiten Therapielinie.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung, • BSC 	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation (auto SZT) oder allogenen Stammzelltransplantation (allo SZT) entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit auto SZT behandelt wurden, kommt eine allo SZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur auto SZT nicht möglich war.</p> <p>d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL/PMBCL nach ≥ 2 Vortherapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. 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, kommen als ZVT im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; CAR: chimärer Antigenrezeptor; BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für den vorliegenden Beschluss geändert.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Bestrahlung, • BSC 					
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation (auto SZT) oder allogenen Stammzelltransplantation (allo SZT) entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit auto SZT behandelt wurden, kommt eine allo SZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur auto SZT nicht möglich war.</p> <p>d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL/PMBCL nach ≥ 2 Vortherapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. 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, kommen als ZVT im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Az: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; CAR: chimärer Antigenrezeptor; BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die restlichen Therapieoptionen ist es problematisch, diese komplett als eine Alternative zusammenzufassen.</p> <p>Es sollten drei Gruppen unterschieden werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine CAR-T-Zelltherapie mit einem alternativen Produkt (Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel), Tisagenlecleucel (Tisa-Cel)), • die neu zugelassenen Antikörper-Konstrukte (Polatuzumab Vedotin, Tafasitamab), • konventionelle Chemotherapien. <p>Von der praktischen Entscheidungsfindung her ist jede dieser drei Gruppen als Vergleichsgruppe unterschiedlich zu bewerten.</p>	<p>Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL) oder Lisocabtagen maraleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel bestimmt.</p> <p>Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine CAR-T-Zelltherapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten, welche für eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel geeignet sind, für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation infrage kommen. Daher wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie oder Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, nicht abgestellt.</p>
	<p><u>Verfügbare Daten</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von AxiCel in dieser Indikation wird dadurch erschwert, dass keine randomisierten klinischen Studien vorhanden sind.</p> <p>Bei der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 handelt es sich lediglich um eine einarmige Phase-I/II-Studie (3, 4).</p> <p>Des Weiteren hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Daten einer retrospektiven Registeranalyse des französischen DESCAR-T Registers (5) eingereicht, eine Metaanalyse aus publizierten Registerdaten, sowie unveröffentlichte Daten aus der laufenden Beobachtungsstudie EUPAS32539 des Registers der „European Society for Bone Marrow Transplantation“ (EBMT).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 459 275 563">IQWiG Dossier- bewertung S. I.8</p> <p data-bbox="163 667 275 770">IQWiG Dossier- bewertung S. I.7</p>	<p data-bbox="327 411 1209 579">Daten der in der ersten Bewertung 2019 eingereichten SCHOLAR-1 Studie wurden im vorliegenden Dossier von dem pU nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Bei der SCHOLAR-1 Studie handelt sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse aus vier verschiedenen Studien (2, 6).</p> <p data-bbox="327 603 1209 914">Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten ZVT ab und wählt für die Gesamtpopulation „eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren CAR-T-Zelltherapie (Tisa-Cel und Liso-Cel) und autologe oder allogene SZT (auto SZT, allo SZT)“, als ZVT. Weitere Therapieoptionen berücksichtigt der pU nicht, da sie gemäß S3-Leitlinie im Gegensatz zu den CAR-T-Zellen und der SZT keine Therapiestrategien mit primär kurativer Intention darstellten.</p> <p data-bbox="327 938 1209 1361">Daraus ergibt sich dann auch der wissenschaftliche Anspruch die Therapieeffektivität von AxiCel bezüglich der erreichten Kuration zu überprüfen. Es wäre schon nach einer drei-jährigen Rezidivfreiheit eine klinische Abschätzung möglich, ob grundsätzlich mit AxiCel eine Kuration erreichbar ist oder nicht. In diesem Zusammenhang gesehen ist die Nicht-Vorlage der in der Publikation von Bachy et al. 2022 (5), vorhandenen „Inverse Probability of Treatment Weighting“(IPTW)-Analysen und „Complete-Case“-Analysen ein gravierender Mangel, auch wenn der pU in dieser Studie durchschnittliche Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) ab Infusion, progressionsfreies Überleben ab Infusion, Gesamtansprechrare und Dauer des Ansprechens zur Verfügung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 90</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 91</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 92–93</p>	<p>stellt. Außerdem ist die Dauer dieser Studie viel zu kurz mit einer medianen Beobachtungszeit von 11,7 Monaten (5).</p> <p>Insgesamt wird der Kritik des IQWiG an diesen Daten zugestimmt, insbesondere was die Daten aus der Metaanalyse und der Beobachtungsstudie EUPAS32539 angeht. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind die weiteren Daten aus mehreren Gründen ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Die Übertragbarkeit der OS-Daten ist eingeschränkt, denn die ausgewertete Studienpopulation der ZUMA-1-Studie hat ein deutlich günstigeres Risikoprofil als die Zielgruppe. Mit einem Altersmedian von 58 Jahren ist die Studienpopulation ungewöhnlich jung. Zum Vergleich lag der Altersmedian bei den Zulassungsstudien zu Polatuzumab-Vedotin (7) bei 69 Jahren und zu Tafasitamab (8) bei 72 Jahren. Außerdem wurden in der Studie ZUMA-1 nur Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand, also mit einem „Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“ (ECOG-PS) < 2 eingeschlossen.</p> <p>Die Angaben zum LDH-Wert bei Studienbeginn sind für die ZUMA-1-Studie nicht präzise: In der Publikation der ZUMA-1-Langzeitdaten (3) wird eine LDH-Erhöhung bei 84 % der Patientinnen und Patienten angegeben; über das Ausmaß der Erhöhung wird jedoch nicht berichtet.</p> <p>Auffällig ist weiterhin, dass trotz des niedrigen medianen Alters und des guten Allgemeinzustandes nur 25 % der Patientinnen und</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Phase I/II-Studie ZUMA-1 sowie die retrospektive Studie Bachy 2022 vor. Ergänzend wurden eine Metaanalyse aus publizierten Registerdaten und die Registerstudie EUPAS32539 vorgelegt.</p> <p>Die vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.</p> <p>Die einarmige Studie ZUMA-1 ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Studie Bachy 2022 ist aufgrund fraglicher Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potentieller Confounder sowie einer Verletzung des ITT-Prinzips nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet. Darüber hinaus wurden ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten in der Studie ZUMA-1 eine vorherige auto SZT erhalten hatten, jedoch 89 % eine vorherige platinbasierte Therapie.</p> <p>Allerdings beträgt die fünf-Jahres-OS-Rate der Patientinnen und Patienten in der ZUMA-1-Studie 42,6 % (3). Zum Vergleich liegen die berichteten drei-Jahres-OS-Raten bei allo SZT bei 37 % bis 44 % (9, 10).</p> <p>In einem Vergleich von Daten aus der Studie ZUMA-1 mit Daten aus der SCHOLAR-1-Studie lag die zwei-Jahres-OS-Rate bei 54 % in der Studie ZUMA-1 vs. 20 % in der SCHOLAR-1-Studie und das mediane OS bei 31 Monaten in der Studie ZUMA-1 vs. 5,4 Monaten in der SCHOLAR-1-Studie, trotz ausgiebigerer Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten in der ZUMA-1-Studie (11).</p> <p>Der direkte Vergleich zwischen AxiCel und Salvage-Chemotherapie mit anschließender auto SZT liegt für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie vor (Studie ZUMA-7). Hier war das vier-Jahres-OS mit 55 % für AxiCel vs. 46 % im Vergleichsarm signifikant überlegen (12) und auch die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren statistisch signifikant besser im AxiCel-Therapiearm (13).</p>	<p>vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich ist.</p> <p>Die vorgelegte Metaanalyse ist ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde und relevante Informationen zu den berücksichtigten Studien sowie zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fehlen. Darüber hinaus wurden ausschließlich Ergebnisse zu einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der vorgelegten Metaanalyse ebenfalls nicht möglich ist.</p> <p>In der Studie EUPAS32539 wurde kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt und das ITT-Prinzip wurde ebenfalls nicht umgesetzt. Zudem erfolgte keine vollständige Erfassung von UEs, weshalb eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung auf Basis dieser Studie nicht möglich ist. Somit ist auch diese Studie nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel geeignet.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Wie oben beschrieben sollte eine Bewertung für unterschiedliche therapeutische Alternativen separat erfolgen.</p> <p>Aus der Langzeitbeobachtung der ZUMA-1-Studie ergibt sich, dass auch in der dritten Therapielinie für einen Teil der Patientinnen und Patienten ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Auch ohne randomisierte Vergleiche spricht viel dafür, dass dies für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen und Patienten ein Vorteil gegenüber den konventionellen Optionen für Chemotherapie ist.</p> <p>Der pU basiert seine Argumentation auf dem Vergleich mit der alternativen CAR-T-Zelltherapie mit Tisa-Cel. Für diesen Vergleich ist von geringeren Unterschieden der Effektivität auszugehen. Mit beiden Konstrukten lässt sich für einen Teil der Patientinnen und Patienten ein Langzeitüberleben erreichen. In den angeführten Vergleichen ist AxiCel effektiver, hat aber vermutlich von der Verträglichkeit her Nachteile gegenüber Tisa-Cel. Für den Vergleich solcher, relativ nah beieinander liegenden, Therapieprinzipien ist eine definitive Aussage ohne randomisierte Studie problematisch. Das IQWiG bemängelt zudem zu Recht die Schwächen in der retrospektiven vergleichenden Untersuchung von Bachy et al. (5). Insbesondere die fehlende konsequente Auswertung der Verläufe ab Entscheidung zur Therapie (praktisch ausgewertet: ab CAR-T-Infusion) ist ein erheblicher Schwachpunkt.</p> <p>Für den Vergleich mit modernen Antikörper-Konstrukten ist die Datenlage noch schlechter. Sollten diese effektiver sein als konventionelle Chemotherapien, worauf einiges hindeutet, die Datenlage derzeit aber noch unzureichend ist, so wäre der Unterschied zu einer CAR-T-Zelltherapie geringer als zu einer konventionellen Therapie.</p> <p>Im Vergleich zu den konventionellen Chemotherapiestrategien liegt weiterhin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien oder neuen Therapieregimen mit den neuen Antikörper-Konstrukten Polatuzumab, Verdotin oder Tafasitamab ist die Datenlage unzureichend und ein Zusatznutzen kann nicht belegt werden.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für AxiCel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien gegenüber konventioneller Chemotherapie. Gegenüber anderen Therapieformen kann ein Zusatznutzen nicht belegt werden.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V.

Literatur

1. Gilead Science GmbH. Fachinformation "0,4 – 2x10⁸ Zellen Infusionsdispersion"; Oktober 2022.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel (AWG A: rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)): https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Axicabtagen-Ciloleucel/Axicabtagen-Ciloleucel-EB.pdf (letzter Zugriff: 13. Oktober 2023). Berlin; Stand: 22.6.2019.
3. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 141(19):2307–15. doi: 10.1182/blood.2022018893.

4. 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. *Lancet Oncol* 2019; 20(1):31–42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
5. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2022; 28(10):2145–54. doi: 10.7326/M16-2607.
6. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruville J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16):1800–8. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
7. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6(2):533–43. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794.
8. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM 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(7):978–88. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4.
9. Bento L, Gutiérrez A, Novelli S, Montoro J, Piñana JL, López-Corral L et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(8):1919–28. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1586.
10. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2016; 174(2):235–48. doi: 10.1111/bjh.14046.
11. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2021; 5(20):4149–55. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003848.
12. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2023; 389(2):148–57. doi: 10.1056/NEJMoa2301665.
13. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140(21):2248–60. doi: 10.1182/blood.2022015478.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Axicabtagen-Ciloleucel (D-953)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. November 2023
von 11:31 bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Frau Dr. Schmidt

Frau Richter

Herr Dr. Finzsch

Herr Dr. Welte

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Dreyling

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

Herr Prof. Dr. Dreger

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

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Krause

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Docter

Frau Pisarenko

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Gossens

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

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Pedretti

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH**:

Frau Helf

Herr Poker

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma GmbH**:

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Dolezal

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 11:31 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hoffe, Sie haben jetzt alle das richtige Meeting gefunden. Einige hatten sich in das Meeting, das für 11:30 Uhr geplant war, eingewählt, was ja auch folgerichtig ist. Wir sind zu spät.

Ich versuche es jetzt noch einmal: Wir beginnen jetzt das zweite Axicabtagen-Ciloleucel-Anhörungsverfahren, DLBCL und PMBCL, dritte Therapielinie. Es geht um die Neubewertung, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro überstieg. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres.

Stellungnahmen sind eingegangen vom pU, Gilead Sciences, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie und der GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme, außerdem von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Roche Pharma, von Novartis Pharma, von Galapagos, von AbbVie, von Bristol-Myers Squibb und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Für den pharmazeutischen Unternehmer sind heute Herr Dr. Welte, Frau Richter, Frau Dr. Schmidt und Herr Dr. Finzsch zugeschaltet. Herr Professor Dreyling ist zugeschaltet. Herr Professor Dreger ist da; außerdem ist Herr Professor Dr. Lenz dabei. Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Krause sind für die AkdÄ zugeschaltet. Dann sind Frau Dr. Docter und Frau Pisarenko von Novartis dabei. Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Gossens von AbbVie sind zugeschaltet. Frau Dr. Möhlenbrink und Frau Pedretti von Bristol-Myers Squibb sind dabei. Frau Helf und Herr Poker von Galapagos sind zugeschaltet. Herr Dr. Buhck und Herr Dr. Dolezal von Roche Pharma sind auch zugeschaltet. Herr Bussiliat ist auch dabei.

Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann haben Sie, Herr Welte, das Wort, bitte.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences GmbH): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, dass wir uns auch zur Nutzenbewertung von Axi-Cel in der 3L+ des DLBCL und PMBCL - das heißt in der Indikation für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien – äußern können.

Innerhalb unseres Teams gab es zwei Veränderungen. Neu dabei ist Frau Dr. Katharina Schmidt aus dem Bereich Medizin und Herr Dr. Markus Finzsch, der das Dossier mitbetreut. Wieder begrüßen dürfen wir unsere Biostatistikerin Frau Svantje Richter.

Axi-Cel wurde im August 2018 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur in diesem Anwendungsgebiet als Orphan Drug zugelassen und bereits zweimal vom G-BA mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bewertet. Wir sind sehr dankbar, dass alle Institutionen in Deutschland eng kooperiert haben, damit die Sprunginnovation Axi-Cel für die Patientinnen und Patienten in schnellstmöglicher Weise und unter Berücksichtigung der notwendigen Sicherheitsmaßnahmen sofort hergestellt werden konnte. Dies ermöglichte die Behandlung von über 1.000 Patienten mit Axi-Cel an den qualifizierten CAR-T-Zentren in Deutschland. Dafür noch einmal Tausend Dank an alle.

Eine schnelle und zuverlässige Herstellung ist essenziell, um die Prognose der Patienten zu verbessern. Hinsichtlich der Herstellungsslots ist das Ziel, diese in weniger als einer Woche ab Registrierung zur Verfügung zu stellen, in dringenden Fällen sogar schneller. Die Dauer der patientenindividuellen Axi-Cel-Herstellung in unserer niederländischen Produktionsanlage beträgt im Median 19 Tage, gemessen vom Zeitpunkt der Apherese bis zur internen

Qualitätsprüfung und Freigabe für die Auslieferung. Unser Herstellungserfolg im ersten Halbjahr 2023 liegt bei über 98 Prozent.

Gemäß der aktuellen DLBCL-S3-Leitlinie soll bei Patienten mit primär kurativer Therapieintention nach einem zweiten Rezidiv oder Progress eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinie erfolgt ist. Da Axi-Cel in kurativer Intention verabreicht wird, sieht Gilead nur Therapien, die ebenfalls in kurativer Intention gegeben werden, als zVT im vorliegenden AWG.

Lassen Sie mich nun kurz auf die Gründe eingehen, warum wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel sehen.

Erstens. Ein bisher einzigartiger therapeutischer Fortschritt in dieser Indikation und das kurative Potenzial mit Axi-Cel. In der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 lag die OS-Rate nach 60 Monaten bei 42,6 Prozent. Damit war knapp die Hälfte der Patienten auch fünf Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben. Aktuelle Sechsjahresdaten der ZUMA-1-Studie sind seit letzter Woche Donnerstag verfügbar und werden auf dem ASH im Dezember dieses Jahres präsentiert. Die dort gezeigte OS-Rate nach 72 Monaten von immer noch knapp 40 Prozent bestätigt das kurative Potenzial von Axi-Cel eindrucklich. Axi-Cel ist die einzige CAR-T-Zelltherapie, für die Daten für einen derart langen Zeitraum existieren.

Zweitens. Übertragbarkeit auf den Versorgungsalltag. Die in der ZUMA-1-Studie erzielten Ergebnisse lassen sich im deutschen Versorgungskontext reproduzieren. So wiesen in der Registerstudie der German Lymphoma Alliance und dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation 74 Prozent der Patienten ein objektives Therapieansprechen mit Axi-Cel auf und 42 Prozent der Patienten sogar ein vollständiges Therapieansprechen. Das OS nach 12 Monaten lag für Axi-Cel im deutschen Patientenkollektiv bei circa 55 Prozent. Neueste Ergebnisse werden wiederum auf dem ASH im Dezember erwartet.

Drittens. Vergleichende Auswertungen von hochqualitativen Registerdaten. Die Analyse des französischen DESCAR-T-Registers durch Bachy et al. stellt unserer Meinung nach die bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens von Axi-Cel dar.

Lassen Sie mich kurz die Gründe dafür benennen.

Erstens. Das DESCAR-T-Register kann als französische Version der anwendungsbegleitenden Datenerhebung angesehen werden. Das Register ist verpflichtend, unabhängig und hat eine hohe Qualitätskontrolle.

Zweitens. In der Studie von Bachy et al. wurden die beiden CAR-T-Produkte Axi-Cel und das als zVT benannte Tisagenlecleucel, kurz Tisa-Cel, verglichen.

Drittens. Die Studie von Bachy et al. wurde nach höchsten wissenschaftlichen Standards durchgeführt und hochrangig im „Nature Medicine“ publiziert und ist aufgrund der verfügbaren Details im Artikel wie im Supplement auch äußerst transparent. Besonders sticht das exzellente Matching in dieser Arbeit hervor, dieses ist zentral für die Aussagesicherheit bei nicht-randomisierten Studien. Es wurden zwei international anerkannte Methoden angewandt. Sowohl mit dem Propensity-Score-Matching als auch mit dem Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting konnten jeweils statistisch belastbare Ergebnisse gezeigt werden: eine deutlich höhere Wirksamkeit von Axi-Cel versus Tisa-Cel bei gleichzeitig mehr Nebenwirkungen. Das mit dem Propensity-Score-Matching gezeigte Hazard Ratio für das OS lag bei 0,63 mit einem 95-prozentigen Konfidenzintervall von 0,45 bis 0,88. Das mit dem Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting berechnete Overall-Survival-Hazard-Ratio betrug 0,71 mit einem 95-prozentigen Konfidenzintervall von 0,54 bis 0,93; jeweils berechnet auf der Basis von Einjahresdaten. Extensive Sensitivitätsanalysen unterstützen diese Ergebnisse.

Das IQWiG sieht die Auswertung von Bachy et al. als nicht bewertungsrelevant an. Die Gründe hierfür sind:

Erstens. Da wir weder Zugriff auf die Primärdaten des DESCAR-T-Registers haben noch an der Bachy-Arbeit beteiligt waren, konnten wir leider weder den geforderten Studienplan noch den SAP, noch die vollumfängliche Darstellung der UE vorlegen. Auch ist keine systematische Identifikation der Confounder in der Bachy-Arbeit dargestellt.

Zweitens. In der Studie von Bachy et al. wurde ab Infusion und nicht ab Therapieentscheidung analysiert, und somit liegt eine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Allerdings wurde in einer Sensitivitätsanalyse der Effekt, statt des Infusionszeitpunkts den Zeitpunkt der CAR-T-Bestellung zu verwenden, untersucht. Diese Analyse führte zu qualitativ identischen Ergebnissen. Das OS war statistisch länger für Patienten, die mit Axi-Cel statt mit Tisa-Cel behandelt worden waren.

Aus unserer Perspektive ist die zentrale Frage dieser Nutzenbewertung, ob der G-BA hochqualitative Auswertungen von belastbaren Registerdaten akzeptiert, die der pU nicht selbst durchgeführt hat, das heißt, bei dem der pU keinen direkten Zugriff auf die Primärdaten, Studienberichte und Analysepläne hat; denn dies ist die einzige wirkliche Limitation der im Dossier eingereichten Auswertung der DESCAR-T-Studie von Bachy et al.

In der Gesamtschau gibt es einen außergewöhnlich großen und belastbaren Registerbasierten Evidenzkörper. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit, dass Axi-Cel das Gesamtüberleben signifikant gegenüber Tisa-Cel verlängert, sehr hoch. Entsprechend wird dies auch im Behandlungsalltag umgesetzt bzw. sind die Produkte in den Leitlinien auch so positioniert.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten.

Nun bedanke ich mich ganz herzlich für Ihre Zeit und Ihr Zuhören und hoffe auf eine angeregte Diskussion. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Welte, für diese Einführung. – Ich fange mit der Studie von Bachy et al. an und frage DGHO, DAG-HSZT und die GLA: Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch gesagt, dass vergleichende Registerstudien wie eben die Arbeit von Bachy et al. Berücksichtigung finden sollten. Sie bewerten das französische DESCAR-T-Register auch als, ich sage mal, valide. Welche relevanten Schlussfolgerungen ergeben sich aus Ihrer Sicht aus dieser Studie von Bachy et al., vor allen Dingen vor dem Hintergrund der vom IQWiG geäußerten Kritikpunkte, wie zum Beispiel fehlender systematischer Identifikation von potenziell relevanten Confoundern und der Verletzung des ITT-Prinzips? Ist das relevant? Oder: Kann man sagen: „Es ist trotzdem bewertungsrelevant“? – Ich sehe, als Erster hat sich Herr Professor Dreger gemeldet, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreger (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wenn wir davon ausgehen, dass wir in der dritten Linie oder in späterer Linie nur mit den CAR-T-Zellen ein potenziell kuratives Therapieprinzip vor uns haben – die autologe Stammzelltransplantation kommt da eigentlich aus verschiedenen Gründen nicht mehr infrage –, dann wäre tatsächlich die zweckmäßige Vergleichstherapie das Tisa-Cel oder eben das Liso-Cel.

In der Bachy-Arbeit wurde das Tisa-Cel mit sehr viel Aufwand verglichen, wie das in einer Registerstudie überhaupt nur möglich ist, und man kam zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit von Axi-Cel besser ist. Das deckt sich mit unseren eigenen publizierten Daten; das deckt sich auch mit den britischen Daten. Es gab übrigens Anfang des Jahres eine Arbeit von Roddie et al. in „Blood Advances“, wo sehr schön gezeigt wird, dass Tisa-Cel insbesondere bei den Patienten, die – da haben wir jetzt wieder das Bridging – keine gute Krankheitskontrolle vor der CAR-T-Zelltherapie haben, wesentlich schlechter läuft als Axi-Cel. Das sage ich vielleicht noch mal als Rückgriff auf das, was wir eben besprochen haben. Das deckt sich auch mit den eigenen Erfahrungen, die wir im klinischen Alltag mit diesen beiden

Produkten gemacht haben. Das Resultat ist – das darf ich, glaube ich, behaupten –, dass Tisa-Cel in der dritten Linie eigentlich gar keine Rolle mehr spielt, sondern das Feld jetzt allein von Axi-Cel und Liso-Cel abgedeckt wird, weil die Effizienzdaten einfach besser sind. Natürlich können retrospektive Studien, Registerdaten, nicht den Qualitätsanspruch einer prospektiven randomisierten Studie erfüllen; aber sie können auf jeden Fall trotz systemimmanenter Schwächen Anhaltspunkte liefern, die dann natürlich auch praktische Bedeutung haben. Wenn wir das alles negieren, wenn wir schon aus grundsätzlichen Erwägungen heraus solche Studien, auch so gute, wie es die französische eigentlich ist, nicht akzeptieren können, dann brauchen wir auch keine Register mehr zu führen.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich glaube, Herr Dreger hat es eigentlich schön zusammengefasst. Um es vielleicht noch einmal zu verstärken: Ich glaube, die Evidenz, dass Axi-Cel wirksamer als Tisa-Cel ist, ist über verschiedenste Datensets fassbar. Deshalb, glaube ich, werden auch diese Real-World-Daten, die natürlich Schwächen haben, dadurch validiert. Man muss auch sagen – das ist zwar ein indirekter Vergleich –: In der zweiten Linie ist ja auch die Tisa-Cel-Studie, die BELINDA-Studie, im Vergleich zur ZUMA-7, die positiv ist, negativ gewesen. Deshalb ist es tatsächlich so, dass Tisa-Cel in der Behandlung keine Rolle mehr spielt. Bei uns – um wieder aus persönlicher Sicht darüber zu reden, aber das machen ja viele andere Kolleginnen und Kollegen genauso – wird das Tisa-Cel in der dritten Linie nicht mehr und damit gar nicht mehr eingesetzt, weil wir einfach der Meinung sind, dass es weniger wirksam ist als das Axi-Cel, um das es heute geht. Liso-Cel hat sicherlich die gleiche Wirksamkeit wie das Axi-Cel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Frau Müller von der KBV hat eine Frage.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank, Professor Hecken. – Die AkdÄ hat sich jetzt noch nicht dazu geäußert, macht das aber vielleicht noch.

Ich habe das jetzt so mitgenommen: Wir haben in dieser Bachy-Studie einen OS-Vorteil – der wurde eben auch zitiert –, ein Hazard Ratio von 0,61 – oberes KI: 0,79 – für Axi-Cel versus Tisa-Cel.

Wir haben diese ganzen Probleme mit den Confounder-Adjustierungen. Das wurde übrigens für beide Methodiken – das gilt sowohl für die Propensity-Score-Adjustierung als auch für die IPTW-Analyse – nicht begründet. Und wir haben nur zu spezifischen UE Daten, also nicht zu den Gesamtraten. Es ist, denke ich, etwas schwierig, auf dieser Grundlage eine Nutzen-Risiko-Bewertung durchzuführen.

Jetzt ist meine Frage: Das reicht Ihnen aber zusammen mit anderen, eigenen Daten und Daten aus Großbritannien, die wir jetzt hier nicht vorliegen haben, auf die Sie aber abgehoben haben, um zu sagen, dass Tisagen anders als Lisocabtagen und Axicabtagen in der Third Line des Diffuse Large B-Cell Lymphoma keine Rolle mehr spielen würde? Denn der Effekt ist ja nicht riesig, um es vielleicht noch einmal etwas pointierter zu sagen. Vielleicht kann die AkdÄ dazu auch noch einmal etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Wir gehen aber jetzt der Reihe nach vor. Jetzt gebe ich Herrn Lenz das Wort, danach sind Herr Dreger und Herr Krause dran, und dann ist Frau Nink an der Reihe. – Bitte schön, Herr Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Es ist, wie ich es gerade schon gesagt habe: Es gibt eben unterschiedliche Datensets, unterschiedliche Studien. Wenn man sich die JULIET-Studie anschaut, sieht man: Die Ansprechraten sind eben doch niedriger als unter Axi-Cel. Das alles sind zum Teil kleine Datensets und schwierige, indirekte Vergleiche; das ist mir völlig klar. Trotzdem hat es genau zu dem, was Sie in Ihrer Frage ansprechen, geführt: Tisa-Cel spielt in der klinischen Routine keine Rolle mehr, wenn man sich das Gesamtspektrum der CAR-T-Zentren in Deutschland anschaut.

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ich kann das nur wiederholen bzw. verstärken: Letztlich sind das alles keine glasklar, gut herausgearbeiteten Daten, wie wir sie in einer randomisierten Studie erreichen könnten. Aber sie sind alle kongruent, also alle retrospektiven Daten, die wir haben, deuten darauf hin, dass die Effektivität von Axi-Cel letztlich einfach größer ist als die von Tisa-Cel. Oder umgekehrt bzw. besser gesagt: Tisa-Cel ist sicher besser verträglich, hat vor allem weniger neurologische Nebenwirkungen, aber das gleicht diesen Nachteil der schlechteren Krankheitskontrolle nicht aus, sodass eben tatsächlich auch das Überleben, selbst bei den älteren Patienten, mit dem wirksameren, wenngleich auch nebenwirkungsträchtigeren Produkt besser zu sein scheint.

Ich persönlich habe schon lange keinem Patienten mit dieser Indikation mehr Tisa-Cel verordnet, einfach auch aus den persönlichen ungünstigen Erfahrungen, die wir damit haben. Ich weiß, das ist kein hartes Argument. Aber in der Summe, wie gesagt, ist das alles kongruent, und man wäre eigentlich schlecht beraten – das ist auch den Patienten gegenüber schlecht zu verantworten –, wenn es all diese Daten gibt, zu sagen: Ach nein! Du bekommst jetzt doch das andere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat Herr Professor Krause, AkdÄ, das Wort. Dann folgen Herr Professor Dreyling und Frau Nink. Danach frage ich Frau Müller, ob ihre Frage beantwortet ist.

Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ): Auch wir haben das Thema diskutiert, und wir können alle diese Argumente nachvollziehen, die darauf hindeuten, dass Axi-Cel vermutlich das potentere Produkt ist, gleichzeitig mehr Nebenwirkungen hat; aber von der Endbewertung sehen wir es doch deutlich kritischer. Es gibt einfach Lücken in dieser Datenbasis, und es besteht auch ein gewisser Widerspruch in dem Anspruch. Der pharmazeutische Unternehmer hatte einleitend gesagt, es sei eine Sprunginnovation. Jetzt geht es aber um den Vergleich mit einem Konkurrenzprodukt, was in ähnlicher Weise innovativ ist. Man hat so das Gefühl, es ist weniger potent, aber wirklich herauszuarbeiten, dass man da einen eindeutigen Vorteil konstatieren kann, damit tun wir uns schwer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Krause. – Herr Professor Dreyling erhält jetzt das Wort. Herr Ludwig hat sich noch gemeldet, dann Frau Nink, dann Frau Müller. – Herr Professor Dreyling, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Aus der klinischen Praxis heraus möchte ich ganz kurz sagen: Es ist ganz einfach: Das Bessere ist der Feind des Guten. Die Einführung der CAR-T-Zellen generell war eine Sprunginnovation. Wirklich alle Sets – mit den schon diskutierten Schwächen; denn retrospektive Daten haben natürlich potenziell Bias – zeigen genau in die gleiche Richtung, und das entspricht auch dem persönlichen Empfinden in der eigenen Serie. Es ist relativ klar, dass das Axi-Cel wirksamer ist. Es ist auch relativ klar, dass die Neurotoxizität höher ist. Mit Liso-Cel wird diese Lücke jetzt geschlossen, sage ich mal. Aufgrund dessen ist es einfach so, dass Tisa-Cel eigentlich so gut wie gar nicht bei uns eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Ludwig, AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Prinzipiell kann ich mich dem, was die Kollegen aus der Hämatologie und Onkologie gesagt haben, anschließen. Die AkdÄ hat deswegen auch am Ende die Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen. Wir müssen aber ganz klar sagen, dass wir natürlich erhebliche Probleme in der Evidenzbasis dieser Bewertung haben, weil wir einfach aufgrund der heute verfügbaren Therapiestrategien, neben Polychemotherapie, Hochdosischemotherapie, einigen monoklonalen Antikörpern, die bei hochmalignen Lymphomen wirksam sind, Schwierigkeiten haben, ausreichend vergleichende klinische Studien durchzuführen.

Zu dieser Frage „Axi-Cel versus Tisa-Cel“ kann ich mich nicht äußern, weil ich davon zu wenig verstehe. Aber insgesamt ist die Evidenzbasis für diese neuartigen Therapien derzeit problematisch und die Evaluation des Zusatznutzes dementsprechend auch. Auf der anderen Seite bin ich fest davon überzeugt, dass die CAR-T-Zellen eine wesentliche – ob das nun eine Sprunginnovation oder einfach eine wesentliche Verbesserung ist, sei mal dahingestellt – Verbesserung der Therapiealternativen bei Patienten ist, die mit den herkömmlichen Therapien bei hochmaligen Lymphomen nicht ausreichend behandelt wurden und rezidierten; dem stimmt die AkdÄ vollkommen zu.

Aber, wie gesagt, ich glaube, dass die vorgelegten Daten derzeit letztlich nicht klar erlauben, zu beurteilen, wie groß der tatsächliche Zusatznutzen ist, weil die Durchführung klinischer Studien in dieser Situation mit ausreichenden Patientenzahlen und entsprechend relevanten Endpunkten einfach extrem schwierig ist. Deswegen ist das Votum aus Sicht der AkdÄ eindeutig: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Jetzt bekommt Frau Nink das Wort. Danach ist Frau Müller an der Reihe, dann folgt Frau Ludwig vom GKV-SV. – Frau Nink, IQWiG, bitte.

Frau Nink (IQWiG): Vielen Dank. - Ich möchte weniger eine Frage stellen, als vielmehr noch einmal kurz sortieren; denn es wurden jetzt auch einige Aspekte aus der Bachy-Studie angesprochen.

Natürlich sehen wir grundsätzlich auch die Möglichkeit, nicht-randomisierte Studien heranzuziehen. Für den Kontext der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ist das ja auch an verschiedenen Stellen bereits beschrieben worden. Natürlich spielen krankheitsspezifische Register hier eine ganz bedeutende Rolle. Aber wir müssen gleichzeitig sehen, dass es auch methodische Limitationen gibt bzw. dass gegebenenfalls bestimmte Daten in den Registern zum Beispiel nicht erfasst werden.

Das, was uns jetzt hier ganz zentral gefehlt hat, ist die Auseinandersetzung mit potenziellen Confoundern, und natürlich fehlt auch die Erhebung einiger Endpunkte wie beispielsweise eine umfassende Erhebung der Nebenwirkungen.

Ich würde aber gerne auch kurz noch etwas zum OS-Effekt sagen, der jetzt eben beschrieben wurde. Der OS-Effekt, der beschrieben wurde, war der OS-Effekt mit einer Operationalisierung ab Infusion. In der Studie Bachy ist der Effektschätzer für die andere Operationalisierung, nämlich ab Therapieentscheidung bzw. hier ab Bestellung der CAR-T-Zellen leider nicht berichtet. Das, was hier aber berichtet ist, ist der p-Wert. Der p-Wert liegt bei 0,038. Das heißt, in dieser Situation ist davon auszugehen, dass die Hazard Ratio ganz, ganz knapp statistisch signifikant wird.

Wir müssen uns schon auch Folgendes überlegen: Wir sind hier nach wie vor in einer Situation, in der wir eine nicht-randomisierte Studie haben. Also selbst bei einer optimalen Kontrolle für Confounder und anderem, was man alles machen kann, würden wir hier natürlich noch eine Restunsicherheit sehen. Das heißt, wir würden hier keinen dramatischen Effekt erwarten, aber wir würden schon eine verschobene Hypothesengrenze sehen, die wir im Bereich von 0,2 bis 0,5 für die Hazard Ratio einsortieren würden.

Von daher muss man sagen: Der Effekt, der hier ab Infusion für das OS berichtet wird, auch wenn wir den genauen Effektschätzer nicht kennen, wird auf jeden Fall nicht groß genug sein, um nicht allein durch Störgrößen erklärt werden zu können. Das noch einmal zur Einsortierung des OS-Effekts aus der Studie Bachy.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Möchte das jemand kommentieren? – Ja, Frau Richter.

Frau Richter (Gilead Sciences GmbH): Vielen Dank. – Frau Nink, natürlich ist es klar, dass ein indirekter Vergleich immer mit gewissen Limitationen einhergeht. Das haben Bachy et al. in

der Studie auch entsprechend beschrieben. Zu Ihrem Punkt „Unmeasured Confounding“. Da haben Bachy et al. die eigene Limitation natürlich benannt; aber sie haben auch kontrolliert und den Effekt mit dem sogenannten E-Value geschätzt, dass man eben Unmeasured Confounding in einem sehr großen Ausmaß sehen müsste, um dieses als Unmeasured Confounding zu erklären.

Sie haben auch gesagt, dass die Identifikation der Confounder nicht vorliegt. Das ist für uns ja leider auch der Fall; wir wissen das nicht. Nichtsdestotrotz sieht man natürlich auch, wenn man sich diese Publikation anschaut, wie sehr genau da hingeschaut wurde, welche Confounder berücksichtigt werden, sodass wir eben diesen Effekt schon in einem beträchtlichen Ausmaß gesehen haben, zumindest für das Propensity-Score-Matching.

Sie haben erwähnt, dass ab Bestellung dieser Effekt ein bisschen kleiner wird. Ja, das haben wir auch gesehen; aber er ist immerhin noch statistisch signifikant, und das ist durchaus bemerkenswert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Richter. – Jetzt haben erst Frau Müller und dann Frau Ludwig, GKV-SV, das Wort. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich hatte mich nicht noch einmal gemeldet. Ich denke, das ist jetzt erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erledigt?

Frau Dr. Müller (KBV): Ich wollte nur noch einmal sagen, die AkdÄ sieht ja einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, aber, wenn ich das richtig verstanden habe, im Wesentlichen eben nicht im Vergleich zu Tisagen, sondern im Vergleich zu den konventionellen Chemotherapien. Vielleicht stellt die AkdÄ das noch einmal klar, weil das für mich nicht so ganz herauskam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hatte Herrn Ludwig so verstanden, dass ihm für den Vergleich der beiden CAR-Ts untereinander das hinreichende fachliche Beurteilungsvermögen fehle, wobei ich das mit einem Vorbehalt sage. Ich habe das auf die konventionellen Chemotherapien bezogen. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das ist korrekt. Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke. – Dann hat jetzt Frau Ludwig, GKV-SV, das Wort.

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine etwas andere, eine eher übergeordnete Frage. Wir haben hier im Anwendungsgebiet sowohl Patienten mit DLBCL als auch Patienten mit PMBCL. Ich würde jetzt die klinischen Stellungnehmer gerne konkret nach den PMBCL-Patienten fragen. Diese sind ja doch etwas anders, was etwa die Prognose oder auch das Alter etc. betrifft. Meine Frage ist: Welche Therapieoptionen gibt es für die Patienten, also mit mindestens zwei Vortherapien, mit dem PMBCL? Wie werden diese behandelt? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Diese werden, wenn es jetzt nur um die zugelassenen Medikamente oder Therapiestrategien geht, genauso behandelt wie Patienten mit diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen. Das wären also Therapien wie Polatuzumab-basierte Strategien oder mit Tafasitamab und Lenalidomid. Es wirken auch noch andere Dinge, die bei den diffus großzelligen B-Zell-Lymphom nicht so schön helfen, wie CD30-Antikörper-Checkpoint-Inhibitoren, aber das wäre off label.

Das, was man vielleicht ergänzend sagen darf, ist, dass die CAR-T-Zellen besser laufen, wobei wir in der dritten Linie bisher ja nur eine Zulassung für Axi-Cel und nicht für Tisa-Cel hatten. Insofern gibt es auf dem Schenkel keine direkten, auch keine indirekten, sondern überhaupt keine Vergleiche. Es gibt aber Vergleiche in mit Axi-Cel behandelten Populationen zwischen

primär mediastinalen B-Zell-Lymphom versus diffus großzelligen B-Zell-Lymphom. Da sieht es so aus, als würden die jungen Patienten – es sind ja meist junge Patienten mit einem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom – doch noch besser laufen, als die mit dem diffus großzelligen, sodass wir hier bei dieser speziellen Entität einen enormen therapeutischen Benefit sehen, die allerdings in der dritten Linie kaum noch ankommen wird, weil alle diese Patienten, die ja meist früh rezidivieren oder primär refraktär sind – spätere Rezidive gibt es da so gut wie gar nicht –, jetzt möglichst schon in der zweiten Linie mit Liso-Cel behandelt werden; das wäre dann hier das zugelassene Medikament.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich glaube schon, dass man PMBCLs und DLBCLs signifikant unterscheiden muss. Die Heilungsrate durch die Erstlinie ist deutlich höher, sie liegt bei um die 90 Prozent. Aber wenn Patientinnen und Patienten – es sind in der Regel Frauen, jüngere Frauen, medianes Erkrankungsalter ist 35 – rezidivieren, ist die Prognose, wenn wir jetzt mal die CAR-T-Zellen weglassen, desaströs. Diese Patientinnen versterben in der Regel an ihrer Erkrankung.

Die Dinge, die jetzt genannt wurden, wie Pola und Tafa, sind natürlich in keiner Studie geprüft, weil diese Patienten in der Regel dort ausgeschlossen sind oder weil so wenige Patienten in den Studien waren, dass man keine Dinge ableiten kann. Insofern sind die CARs, von denen wir durch die Real-World-Evidence – auch wenn es kleine Patientenzahlen sind – insgesamt wissen, dass die kurativ und höchst effizient sind, ein ganz wichtiges Element in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem PMBCL.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Frau Ludwig, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Ja, die Frage ist beantwortet. Ich hätte direkt noch eine Anschlussfrage, die sich jetzt auf das gesamte Anwendungsgebiet, also DLBCL und PMBCL, bezieht; sie geht auch an die klinischen Stellungnehmer. Und zwar: Würden Sie sagen, dass es unter Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, auch noch Patienten gibt, die dann tatsächlich Polatumumab, Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab bekommen? Oder sind, also wenn verfügbar natürlich, CAR-T-Zelltherapien dann für alle geeigneten Patienten eigentlich der Standard?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ludwig. – Herr Professor Lenz, Sie hatten Sie als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Für die meisten Patienten sind dann natürlich die CARs der Standard. Aus meiner Sicht wären die wenigen Patientinnen und Patienten, die älter sind oder starke Komorbiditäten haben, nicht qualifiziert für CARs. Das sind aber nicht ganz so schrecklich viele. Das zu quantifizieren, fällt mir immer schwer, 10, 15 Prozent vielleicht, aber das finde ich schwierig, weil man natürlich in seiner Praxis immer nur gewisse Selektionen sieht. Man sieht die Patienten, die man nicht bekommt, nicht. Es gibt wenige Patienten, die eine CAR-T-Zellbehandlung ablehnen. Wie gesagt: Die wenigen Patienten, die es ablehnen oder nicht infrage kommen, wären für mich dann Kandidaten für Pola, BR oder TafaLen – außer man setzt diese Substanzen mal zum Bridging ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt hat Herr Professor Dreyling das Wort, und danach ist Herr Professor Dreger an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Ich wollte nur zusammenführen, was bisher gesagt worden ist. Ja, molekular sind das zweierlei Erkrankungen, die sich auch prognostisch unterscheiden.

Aber klinisch hat Herr Dreger durchaus Recht damit, dass viele der Therapieprinzipien, die wir anwenden, gleich sind. Das wird im amerikanischen Literaturgut ein bisschen anders gesehen. Wir haben auch seit Jahrzehnten bei den mediastinalen B-Zell-Lymphomen teilweise andere Chemotherapieregime etabliert. Aber da ist trotzdem CHOP-14 eigentlich für viele Patienten

genau der Standard. Es gibt da, wie gesagt, kleinere Unterschiede, aber die Grundinstrumente sind die gleichen.

Im klinischen Verlauf ist es genauso, wie Herr Lenz sagt. Häufig ist es im Rezidiv so, dass erstens die älteren Patienten ganz herausfallen, auch komorbide Patienten fallen heraus. Zweitens. Im Rezidiv ist diese Erkrankung manchmal noch einmal deutlich rascher voranschreitend als das klassische DLBCL; aber das sind wirklich nur Nuancen im Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Wenn die Frage von Frau Ludwig darauf abzielte, ob die Versorgungskapazitäten in Deutschland ausreichend sind, um tatsächlich alle bedürftigen Patienten zu versorgen, dann kann man das, glaube ich, mittlerweile mit Ja beantworten. Wir haben 43 qualifizierte Zentren in Deutschland. Nicht jedes Zentrum ist für jedes Produkt qualifiziert, aber was die aggressiven B-Zell-Lymphome angeht, sind es, glaube ich, jetzt tatsächlich 43 Standorte. Auch aufseiten der Hersteller nehme ich jetzt keine Engpässe wahr, die dazu beitragen, dass Patienten, die eigentlich eine Indikation haben, keine CAR-T-Zellen bekommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – Frau Ludwig, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Nein, das ist dazu jetzt alles. Vielen Dank. – Ich hätte nur noch eine Frage zum Nebenwirkungsprofil, wenn ich die auch direkt stellen darf.

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

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Sie hatten eben schon einmal kurz das Nebenwirkungsprofil von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel ein bisschen bewertet. Mich würde jetzt interessieren, wie lange Nebenwirkungen auftreten können. Ich habe gelesen, Infektionen, zum Beispiel infolge von Neutropenien nach CAR-T-Zellgabe, können durchaus über einen längeren Zeitraum auftreten. Auch die Neurotoxizität ist ein Problem. Wie lange nach Infusion kann das auftreten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dreger, Sie haben die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Die immer in der Öffentlichkeitswahrnehmung sehr im Vordergrund stehenden Nebenwirkungen sind ja das CRS, das Zytokin-Freisetzungssyndrom, und die Neurotoxizität. Praktisch ist es aber tatsächlich doch mehr das von Ihnen eben schon angesprochene Infektionsrisiko, was einerseits dadurch begünstigt wird, dass es teilweise, so etwa bei einem Viertel der Patienten, zu recht langen Zytopenien kommt. Das heißt, die Patienten haben keine funktionierenden neutrophilen Granulozyten bzw. nicht ausreichend bzw. brauchen da immer sehr viel Hilfe. Wir haben auch Defizienzen aufseiten des B-Zell- und des T-Zellsystems. Aus all dem heraus erwächst ein ziemlich protrahiertes Infektionsrisiko, was sich durchaus über das ganze erste Jahr verteilen kann.

Deswegen haben wir die Qualitätssicherungsrichtlinie und die Anbindung an die Zentren und die Prophylaxen, die in den Leitlinien festgelegt sind. Damit kann man das eindämmen oder kontrollieren. Aber es bleibt unter dem Strich schon ein erhöhtes Infektionsrisiko als eigentliche Hauptproblematik der CAR-T-Zelltherapie. Je mehr andere Therapien diese Patienten bekommen haben – auch die Grunderkrankung selber trägt ja zur Immundefizienz bei –, desto mehr überlagert sich da vieles. Aber das ist sicher das, worauf man als Behandler am meisten Augenmerk haben muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Ludwig, ich hatte eben bei Ihnen mal eine gehobene Hand gesehen, die aber jetzt verschwunden ist. Hatten Sie sich gemeldet?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich habe mich noch einmal gemeldet. – Ich stimme im Prinzip mit den Kollegen aus Hämatologie und Onkologie vollkommen überein. Aber ich will doch noch einmal ganz klar betonen, dass wir weiterhin ein großes Defizit an aussagekräftigen Studien hinsichtlich der neuen Therapieoptionen einschließlich der monoklonalen Antikörper und natürlich auch ein erhebliches Kenntnisdefizit hinsichtlich der Nebenwirkungen haben. Wir wissen alle, dass diese Antikörper irgendwo auch immunologisch wirksam sind und auch ein erhöhtes Infektionsrisiko bedeuten.

Das heißt, wir bewegen uns derzeit auf sehr dünnem Eis. Wir brauchen unbedingt weitere vernünftige, randomisierte kontrollierte Studien, die diese neuen Therapieoptionen monoklonaler Antikörper, CAR-T-Zelltherapien adäquat untersuchen, und erst dann werden wir, glaube ich, eine endgültige Entscheidung treffen können. Die monoklonalen Antikörper sind interessant; aber sie sind bisher – das klang bei Herrn Lenz etwas an – absolut unzureichend untersucht hinsichtlich ihres Nutzens und ihrer Risiken im Vergleich zu CAR-T-Zellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt frage ich noch einmal Frau Ludwig, GKV-SV. Ist Ihre Frage bezüglich der Nebenwirkungen beantwortet?

Frau Dr. Ludwig (GKV-SV): Die Frage ist beantwortet. Ich habe für mich von Herrn Dreger mitgenommen, dass vor allem das Infektionsrisiko über einen längeren Zeitraum eine Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, so habe ich es auch verstanden. – Herr Krause von der AkdÄ hat sich noch gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Krause.

Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ): Es geht noch einmal um das, was Herr Ludwig angesprochen hat, und was vorhin auch schon einmal angesprochen wurde: Stichwort „Alternativen neuerer Art“. Es ist, denke ich, ganz klar so, dass man den CAR-T-Zellen den Vorrang gibt für Patienten, die es vertragen, also wo man denkt, dass diese fit genug dafür sind. Aber trotzdem möchte ich noch einmal das, was Herr Ludwig auch gesagt hat, unterstützen. Die wirklich quantifizierenden Daten, die den Unterschied klarmachen und zeigen, wie viel besser das eventuell ist oder ob wir uns vielleicht etwas vormachen, fehlen tatsächlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krause. – Herr Professor Lenz hat das Wort, und dann ist Frau Holtkamp an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich denke, wir sprechen ja heute zum Teil über die bispezifischen Antikörper. Das sind in der Regel Phase-1-, Phase-2-Studien, die publiziert sind, die auch zur Zulassung in der dritten Linie zumindest für DLBCL und High-Grade B-Cell-Lymphoma geführt haben. Ich glaube, im Augenblick kann man noch nicht genau abschätzen, wie deren kuratives Potenzial ist. Dies hat ein deutlich kürzeres Follow-up. Die Patientenzahlen sind geringer bzw. vielleicht in Studien manchmal auch höher. Wir haben bislang aber keine Real-World-Daten; das geht auch gar nicht bei den kurzen Zulassungszeiten. Das wird die Zeit schon zeigen. Aber im Augenblick ist es so: Wir haben für die CAR-T-Zellen gerade in der dritten Linie schon langfristige Evidenz durch die Studien. Sie waren einarmig, das verstehe ich. Aber wir haben natürlich auch relativ starke Real-World-Evidenz, die darauf hindeutet, dass wir dort eben ein relativ hohes kuratives Potenzial haben. Ich bin nicht sicher, ob wir das mit der Monotherapie mit bispezifischen Antikörpern erreichen, aber das müssen in der Tat, wie es Herr Ludwig ja richtig sagt, die nächsten Studiengenerationen zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Herr Professor Dreger, Sie sagten am Anfang, dass nur die CAR-T-Zellen kurativ sind. Da möchte ich noch einmal nachhaken. Was ist denn mit der Stammzelltransplantation? Ich spreche jetzt vor allem von der allogenen Transplantation. Das war eigentlich lange das, was man hier auch in Erwägung gezogen hätte. Ist die jetzt ganz raus, oder verschiebt sich da etwas im Algorithmus?

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

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, Frau Holtkamp, da verschiebt sich etwas. Sie wissen ja, dass die Toxizität der allogenen Stammzelltransplantation, selbst wenn wir postulieren – aber das wissen wir natürlich nicht; man hat eher das Gefühl –, dass sie auch an die Effektivität der CAR-T-Zellen nicht ganz heranreicht, auf jeden Fall höher ist. Wir haben immer auch unter günstigsten Voraussetzungen – die haben wir bei Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen eben gerade nicht – doch eine erheblich höhere Non-Relapse Mortality. Jetzt haben wir in Deutschland gerade die ASTRAL-Studie fertiggestellt; sie wird beim ASH präsentiert werden; das Abstract ist schon online. In dieser Studie, die unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt worden ist, ist die Non-Relapse Mortality nach zwölf Monaten, glaube ich, 35 Prozent. Das ist schon erheblich, und die Non-Relapse-Ereignisse sind halt immer sofort overall survival wirksam. Wir haben eben noch die Komorbidität, die chronische GvHD, die wir ja auch nie auf null reduzieren können. Die chronische GvHD ist ja eigentlich überhaupt das Therapie-Element, sodass insbesondere die Patienten, die so etwas haben, ein geringes Rezidivrisiko haben. Das ist sozusagen immer so ein bisschen ein Ritt auf der Rasierklinge.

Die allogene Stammzelltransplantation hat ihren Nutzen, aber sicher nicht vor den CAR-T-Zellen in dieser Klientel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Holtkamp, klar oder Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Ja, danke. – Und wird autologe Transplantation im Rezidiv dann überhaupt noch gemacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, vielleicht bei Patienten, die ein spätes Rezidiv haben. Diese waren nicht Teil der Zulassungsstudien, und die haben in der Regel eigentlich auch einen besseren Verlauf, sodass man diesen Ansatz verfolgen kann. Aber in der dritten Linie oder in der späteren Linie sind die Patienten entweder schon transplantiert oder waren grundsätzlich nie dafür geeignet. In dem Setting sehe ich da überhaupt keinen Platz für die autologe Transplantation mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Ich habe noch eine Frage zu den Ansätzen beim PMBCL; das hat Frau Ludwig ja schon angesprochen. Ich habe da noch einmal eine Nachfrage an Herrn Dreyling. Sie hatten ja von R-CHOP-14 gesprochen. Das ist aber first Line. Die Kernfrage hier ist ja: Gibt es hier Unterschiede in der dritten Therapielinie, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreyling?

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): – gerade was jetzt die Komparatoren angeht? Hat das dann einen relevanten Stellenwert?

Herr Prof. Dr. Dreyling (GLA): Es ist letztendlich schon angedeutet worden: Es gibt nicht zugelassene Therapieoptionen, zum Beispiel PD-1-Inhibitoren. Aber im zugelassenen Bereich gibt es eigentlich keine wesentlichen Unterschiede. Das heißt, wir behandeln zumindest nach den gleichen Prinzipien.

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

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ich kann da vielleicht als Erstautor der Onkopedia-Leitlinie kommentieren. Wie gesagt: Wenn Sie in der dritten PMBCL-Linie sind und keine CARs hätten, dann ist die Prognose desaströs. Dann würden sich schon – das würde ich jetzt schon sagen – die Behandlungsalgorithmen unterscheiden; denn dann haben Sie die Möglichkeit – und das zahlen die Kassen auch – einen kombinierten Ansatz von Brentuximab Vedotin plus Checkpoint-Inhibitor zu wählen. Damit haben sie eine Ansprechrates von 75 Prozent in einer

kleinen italienischen Studie erreicht. Das ist das, was man eigentlich in dieser Situation macht; denn die Patientinnen und Patienten sind chemorefraktär. Das ist also schon anders als im DLBCL. Deshalb sind die CARs so enorm wichtig; denn das ist wirklich ein kurativer Ansatz neben der allogenen Transplantation. Aber dazu hat Herr Dreger ja völlig richtig zusammengefasst.

Insofern sind die CARs in der dritten Linie oder – wie es auch Herr Dreger richtig gesagt hat – in der zweiten Linie eingesetzt natürlich enorm wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Gibt es nicht. – Dann sind Sie, Herr Welte, mit der Zusammenfassung an der Reihe.

Herr Dr. Welte (Gilead Sciences GmbH): Erst einmal ganz herzlichen Dank für die aus unserer Sicht wiederum ganz ausgezeichnete Diskussion. Wir wollen uns vor allem bei allen Fachexperten dafür bedanken, dass Sie sich die Zeit genommen haben. Wir bedanken uns aber auch bei den „Bänken“ des G-BA und beim IQWiG. Es war eine sehr schöne sachliche Diskussion. Es ist nicht einfach, weil eben keine RCT vorliegt. Eine RCT können wir im Augenblick auch nicht mehr durchführen, weil wir den Vergleichsarm nicht mehr rekrutiert bekommen, außer es wäre eine andere CAR-T-Zelltherapie. Dabei muss man immer schauen, wie die Verfügbarkeit der Konkurrenz ist; das sage ich ganz offen.

Wir müssen mit den Registerdaten Vorlieb nehmen. Diese sind hier aber außergewöhnlich gut; das muss man wirklich sagen. Es gibt viele Registerdaten, und wir haben das DESCAR-T-Register, was man wirklich als eine Art französische anwendungsbegleitende Datenerhebung sehen kann. Es entspricht all den Vorgaben, die wir auch in Deutschland haben. Das ist am Ende sehr gut, weil wir ja auch eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für unser anderes Produkt in der Zelltherapie durchführen dürfen. Dementsprechend ist aus unserer Sicht die Situation so, dass wir einen richtig guten Datenkörper haben, der Register-basiert ist. Alles zeigt in die gleiche Richtung. Deshalb ist aus unserer Sicht die Frage, ob es wahrscheinlicher ist, dass wir gleich gut oder schlechter oder besser sind, eindeutig zu beantworten: Wir sind eindeutig besser als Tisa-Cel. Dementsprechend würden wir uns sehr freuen, wenn das Gremium zu dem gleichen Schluss kommen und uns einen Zusatznutzen aussprechen würde.

Noch einmal: Ganz herzlichen Dank. Zum guten Schluss möchte ich mich für heute von Ihnen verabschieden. Auf Wiedersehen aus München und bis zum nächsten Mal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Zusammenfassung, Herr Dr. Welte. – Herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen haben. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:21 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-091-z Axicabtagen-Ciloleucel

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Axicabtagen-Ciloleucel

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären (r/r) DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien]

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.

- Strahlentherapie
- Stammzelltransplantation

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:

- Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
- Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022)
- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

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 rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
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.
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
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Ifosfamid	Non-Hodgkin-Lymphome:

L01AA06 generisch	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.
Melphalan L01AA03 Phelinun®	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),
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Pixantron L01DB11 Pixuvri®	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.
Trofosfamid L01AA07 generisch	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	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
Vincristin L01CA02 generisch	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
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.
Loncastuximab tesirine N.N. Zynlonta	Zynlonta as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL), after two or more lines of systemic therapy. <i>Inoffizielle deutsche Übersetzung:</i> Zynlonta als Monotherapie ist für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien angezeigt.
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.
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 diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
CAR-T-Zell-Therapien	
Tisagenlecleucel L01XX91	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Kymriah®	
Lisocabtagen maraleucel N.A. Breyanzi®	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-091-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
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PMB(C)L	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
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 primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL).

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 zu den Indikationen *diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, follikuläres Lymphom und T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom* 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 9 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [2].

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 [7].

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/Cy500mg/m ² X3d	Flu 25/Cy250mg/m ² X3d	Flu 30/Cy300mg/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:

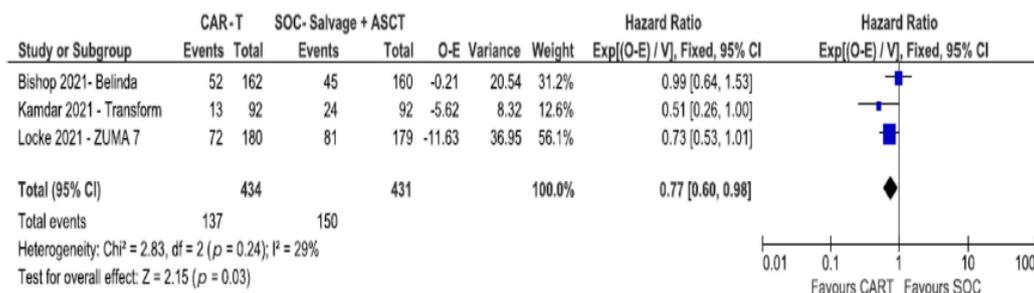


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

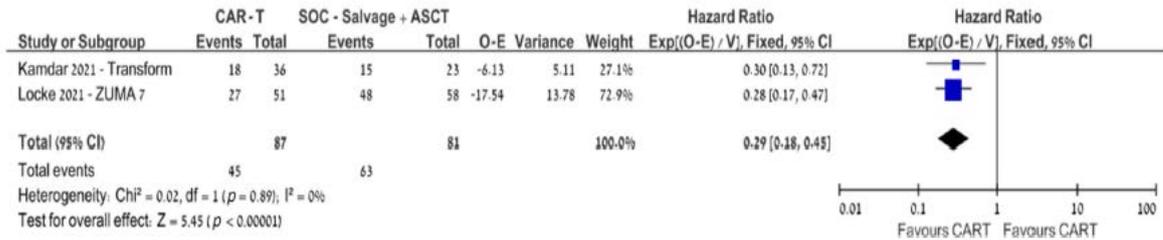


FIGURE 3 Event-free survival

- 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:

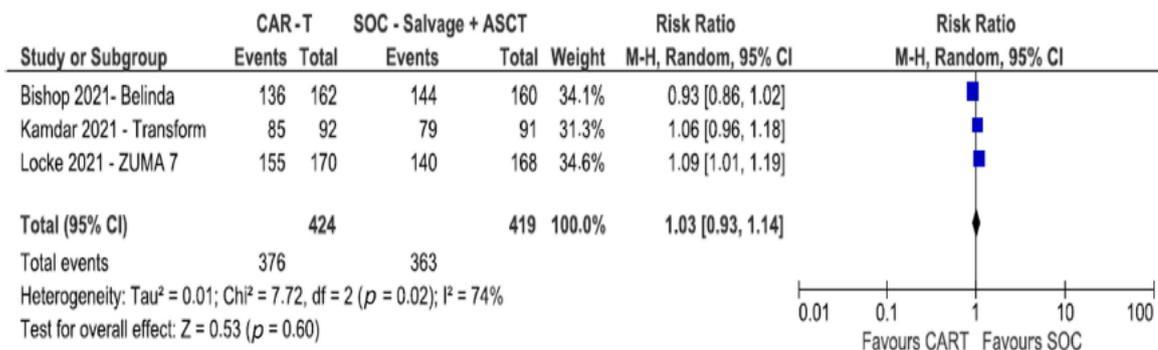


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

- 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 weiter SR zu ähnlicher Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ying Z et al., 2022 [9].

Thuresson PO et al., 2020 [8].

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 [3,4].

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

7.3. Primär mediastinales B-Zell Lymphom

7.3.3.2. Therapie im Rezidiv/Refraktärität

7.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL, bei denen ein Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie auftritt und die sich für eine HDCT eignen, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie und Rituximab (z.B. R-DHAP/Ox, R-ICE, R-GDP) und bei Erreichen mindestens einer partiellen metabolischen Remission nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden.	
	Starker Konsens	
7.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärem Verlauf unter der Erstlinientherapie sollten mit Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Brentuximab vedotin behandelt werden.	
	CAVE: off-label use (Kostenübernahme nicht gesichert)	
	Starker Konsens	
7.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach zwei systemischen Vortherapien sollten mit einer anti-CD19 CAR T-Zelltherapie behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidierten Patient*innen, was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Um eine möglichst effektive Behandlung zu erreichen, ist eine Behandlung an hämato-onkologischen Zentren und wenn möglich ein Einschluss in Studien zu empfehlen. Die Behandlung außerhalb klinischer Studien ähnelt der des r/r DLBCL mit einigen Modifikationen.

Patient*innen, bei denen ein Rezidiv nach einer initial chemosensitiven Erkrankung auftritt, werden analog dem langjährigen Standard bei r/r DLBCL mit einer nicht-kreuzresistenten **platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE)** behandelt. Bei Patient*innen, die auf die Salvage-Immunochemotherapie ansprechen, folgt eine konsolidierende **autologe Stammzelltransplantation (SZT)**[400], [401]. Die Datenlage zur allogenen SZT nach oder anstelle einer autologen SZT wird kontrovers diskutiert. Bei 28 Patient*innen, von denen 20 vorher autolog transplantiert wurden, lag das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 45 %, jedoch verstarben alle Patient*innen, die zum Zeitpunkt der allogenen SZT refraktär waren [402]. In einer japanischen Kohorte hingegen konnte auch bei 6/15 refraktären Patient*innen eine CR erreicht werden [403], sodass zur Klärung des Nutzens einer allogenen SZT in der refraktären Population noch weitere Studien nötig sind. Durch die unten aufgeführten molekular informierten Therapien ist die allogene SZT in ihrer Bedeutung derzeit als nachrangig zu bewerten.

Von einer initial chemosensitiven Erkrankung sind primär refraktäre Patient*innen abzugrenzen, die frühzeitig biologisch informierten Therapiekonzepten zugeführt werden, wie beispielsweise einer CAR T-Zelltherapie oder einer Checkpoint-Blockade.

Durch ein besseres molekulares Verständnis der Vulnerabilitäten für **Checkpointinhibitoren** im PMBL [374], [404], [405] stellt beispielsweise die PD-1 Blockade eine sehr attraktive Option mit sehr guter und lang andauernder Remission in der Zweitlinie bei refraktärem PMBL dar und sollte evaluiert werden. Eine Zulassung für **Pembrolizumab** in dieser Indikation besteht jedoch derzeit nur in der Schweiz und den USA. Tiefe und Ansprechdauer von **Nivolumab** in dieser Indikation konnte durch gleichzeitige Gabe mit **Brentuximab Vedotin** verbessert werden [406], steht derzeit aber noch nicht außerhalb von Studien zur Verfügung. Eine Beantragung bei der Krankenkasse sollte vor Gabe erfolgen.

In den Zulassungsstudien der **CAR T-Zelltherapien** wurden PMBL Patient*innen in Phase I und II Studien inkludiert [407], [408], [409], und stellen somit in der Refraktärität nach zwei Vortherapien eine zugelassene Behandlungsindikation in der Drittlinie dar. Obwohl in der ZUMA7 Studie in der Zweitlinie keine PMBLs eingeschlossen waren, diese jedoch in der ZUMA1 Studie in der Drittlinie sehr effizient waren, sollten primär refraktären PMBLs analog der DLBCL Zweitlinie eine CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinie angeboten werden. Eine individuelle Kostenerstattungsanfrage sollte bei fehlender Zulassung erfolgen.

Referenzen:

400. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015;5:e372. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26636287/>
401. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1329-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604722/>
407. Abramson J, Palomba M, Gordon L, Lunning M, 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;396:839-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888407/>
408. Neelapu S, Locke F, Bartlett N, Lekakis L, Miklos D, Jacobson C, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>
409. Kochenderfer J, Dudley M, Kassim S, Somerville R, Carpenter R, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33:540-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154820/>

7.17	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL, die in ihrer Erstlinie noch keine Bestrahlung erhalten haben, sollten bei lokalisertem Rezidiv eine zusätzliche Bestrahlung erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Bei Patient*innen mit lokalem Rezidiv/Refraktarität, die in der Erstlinie nicht bestrahlt wurden, erfolgt eine Bestrahlung. Dabei wird eine Bestrahlung erst nach erfolgter Hochdosischemotherapie aufgrund der Pneumonitisgefahr favorisiert [410].

Referenzen:

410. Pinnix C, Smith G, Milgrom S, Osborne E, Reddy J, Akhtari M, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:175-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863764/>

7.3.4. Therapie des (mediastinalen) Grauzonen Lymphoms

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei Patient*innen mit Erstdiagnose und/oder Rezidiv eines Grauzonenlymphom sollten alle Therapieoptionen, die sich durch die verschiedenen Anteile ergeben, in die Therapieentscheidung (idealerweise im Tumorboard) einbezogen werden.	
	Starker Konsens	

8. 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 autoPBSCT 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, NCT0357535, 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 autoPBSCT. 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 % ≥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<.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<.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=.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 **Platin-basierte 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 Hochdosischemotherapie 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 beinhaltet. Bei diesen Patient*innen wurde eine Gesamtansprechrate 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 Stammzelltransplantation 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, differentiellen 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;27:15s

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] Gesamtansprechrte (ORR) ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Sicherheit ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtansprechrte (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 Gesamtansprechraten 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 diffus 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 ≥ 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.

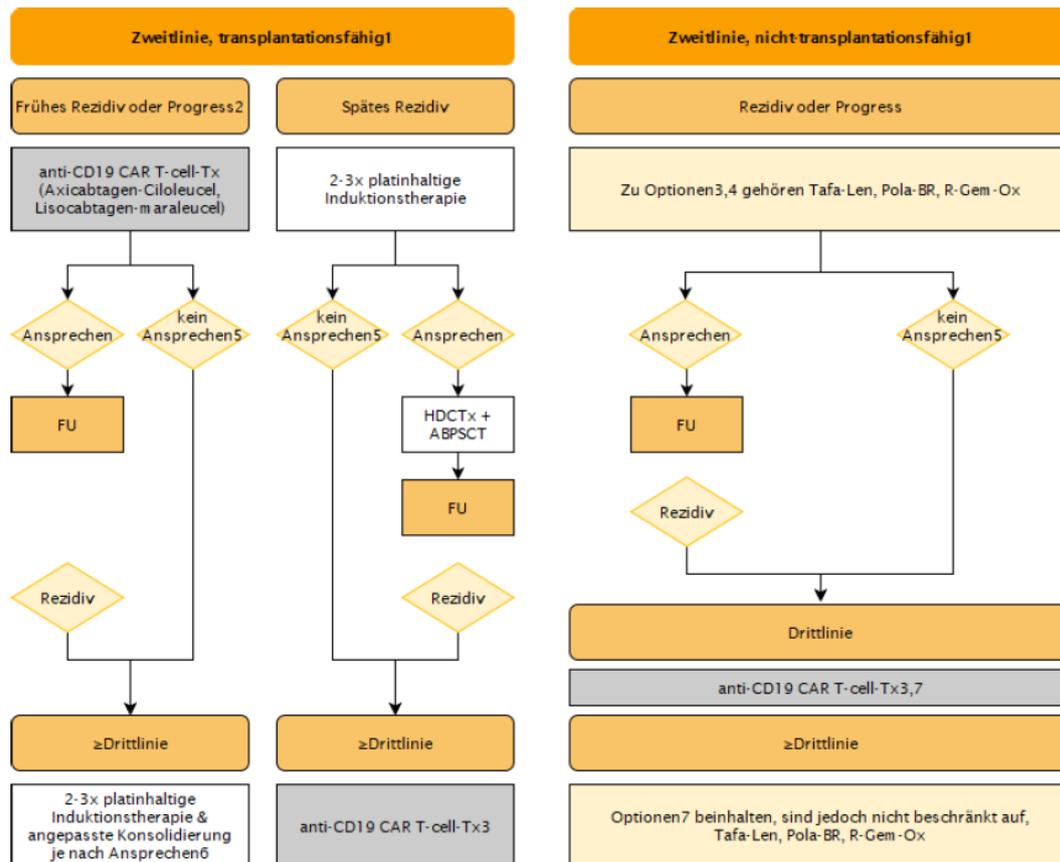


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

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.

ABPST = 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	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 <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 angeboten werden. CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.	
	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) erhielten 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 rezidierte 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 rezidiertem 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 [5].

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, 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.

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen:

Diffuse Large B-Cell Lymphoma

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-piiq ± 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-piiq ± 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 libratumomab tixetan.
- ^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-piik 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 ibritinib 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, Silvon 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, Fabbri 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, Jost 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 refractory 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 GELTAMO 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 refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;80:127-132.
- 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 refractory/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 refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.
- Gemcitabine, vinorelbine, rituximab
Papageorgiou ES, Tsirogitis 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
Kevalramani 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, Tmeny 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;21:378-386.
- Third-line and Subsequent Therapy**
- Caimi PF, Ai W, Alderucci 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.
- 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.
- 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, Amason 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.

Cwynarski K et al., 2019 [1].

British Society for Haematology (BSH)

The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper.

Zielsetzung

The BSH produces Good Practice Papers to recommend good practice in areas where there is a limited evidence base but for which a degree of consensus or uniformity is likely to be beneficial to patient care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur externen Begutachtung vorgelegt²,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl fehlen, kritische Bewertung der Literatur im Rahmen der Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit GRADE, aber keine Details beschrieben,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht erwähnt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Gültigkeit nicht erwähnt, Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed database was searched for English language articles up to August 2018 [...]. The references from relevant publications were searched and published guidelines by the European Society for Medical Oncology were noted.

LoE/GoR

GRADE nomenclature

Strength of recommendation

Strong (grade 1)	Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.
------------------	---

Weak (grade 2)	Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.
----------------	---

Quality of evidence

² The manuscript was reviewed by representatives from the Lymphoma Association; this organisation does not necessarily approve or endorse the contents.

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context, it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.

(A) High Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.

(B) Moderate Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision wide confidence intervals or methodological flaws e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).

(C) Low Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion.

Empfehlungen:

Relapse or Refractory Disease

Consider radiotherapy if omitted from initial therapy with localized relapse (1B).

Patients should be offered a clinical trial wherever possible (1A).

The choice of salvage regimen should be the same as those used in the treatment of relapsed diffuse large B-cell lymphoma with consolidation HDT/autologous stem cell transplantation (ASCT) for response disease. Radiotherapy pre- or post-ASCT should be considered if previously omitted (2B).

Hintergrund

[...] Patients in whom consolidation RT was omitted should be considered for RT if presenting with residual localized mediastinal disease that is fluoro-deoxyglucose (FDG)-avid on PET-CT and, if feasible, a biopsy should be performed to prove recurrent or residual disease.

There is a lack of data regarding the optimal 'salvage' chemotherapy regimen for relapsed PMBCL, in whom CMR has been achieved previously. Therefore, it appears reasonable that the approach to 'salvage' chemotherapy regimens should be similar to that used in the treatment of relapsed DLBCL (Chaganti et al, 2016). Given the young age of presentation combined with infrequent bone marrow involvement at relapse (Bishop et al, 1999), it is suggested that high dose therapy (HDT)/ASCT should be considered with curative intent, albeit there is a paucity of published outcome data in the rituximab era.

The importance of chemosensitive disease prior to HDT/ASCT was identified in the pre-rituximab era (Kuruvilla et al, 2008), and this has been reinforced by recent data published by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Avivi et al, 2017). In their retrospective study, 86 patients had received HDT/ASCT and the majority had prior rituximab-containing therapy. At a median follow-up of 5 years, those patients transplanted in CR/partial remission (PR) >1 had a PFS of 64% and OS of 85% compared with 39% and 41%, respectively, for chemorefractory disease at the time of transplant. If RT has not been given previously, it can play an important part in local disease control and can be safely given pre- and post-ASCT with judicious planning of RT and careful attention to RT volume and lung doses (Lane et al, 2012).

The evidence for the role of allogeneic stem cell transplantation in PMBCL is very limited and needs to be examined in prospective clinical trials. There are many new emerging therapeutic agents, such as brentuximab vedotin (Jacobsen et al, 2015), agents directed at the PDCD1 (PD-1)/CD274 (PD-L1) axis (Zinzani et al, 2017a) and CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy (Neelapu et al, 2017), which

may have a role in salvage therapy in the future, but currently the evidence for their use in PMBCL is sparse (Jacobsen et al, 2015) and, in the case of brentuximab vedotin, conflicting data of its proposed efficacy in PBMCL have been reported (Zinzani et al, 2017b). Participation in a clinical trial should be considered.

Referenzen

Avivi I, Boumendil A, Finel H, Nagler A, Bothelo de Sousa A, Ribera Santasusana JM, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation 2017;53:1001-1009.

Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J, Jaffe ES, Elwood PC. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2479-2485.

Chaganti S, Illidge T, Barrington S, Mckay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.

Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. Blood 2015;125(9):1394-1402.

Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. Leukemia & Lymphoma 2012;53(6):1130-1136.

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. N Engl J Med 2017;377(26):2531-2544.

Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2017a;130(3):267-270.

Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, Di Rocco A, Salvi F, Cabras MG, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. Blood 2017b;129(16):2328-2330.

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [6].

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 beschrieben³, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

³ 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')

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-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, Kuruwilla 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, Kuruwilla 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 2023)
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	((THRBCCL 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 PubMed am 12.01.2023

verwendete Suchfilter:

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]
9	#7 OR #8

#	Suchfrage
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 PubMed am 12.01.2023

verwendete Suchfilter:

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 recommendation*[ti])
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)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cwynarski K, Marzolini MAV, Barrington SF, Follows G, Illidge T, Stern S, et al.** The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2019;185(3):402-409.
2. **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>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (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, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. 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.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (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, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. 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.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. Last updated 07.2021, Last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.12.2022]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
7. **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.
8. **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.
9. **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-091-z

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
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) gehört 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.) im Rezidiv oder bei Refraktärität nach zwei oder mehr Vortherapien ist eine patientenindividuelle Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Sie richtet sich vor allem nach den Vortherapien, Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Therapieziel.</p> <p>Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch.</p> <p>Formal unterscheiden wir traditionell in Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention.</p> <p>Optionen in kurativer Intention sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - CAR-T-Zellen - Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation - Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation <p>Optionen in nicht-kurativer Intention sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunchemotherapie - neue Arzneimittel (z. B. Antikörper-Drug-Konjugate). - Chemotherapie

Inzwischen ist allerdings deutlich geworden, dass auch einzelne Pat. nach Therapie in nicht-kurativer Intention über lange Jahre progressionsfrei überleben, z. B. nach Polatuzumab Vedotin oder nach Tafasitamab / Lenalidomid. Ob wir heute von Heilung sprechen können, ist noch unklar.

Die Empfehlungen zur Erstlinientherapie des primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms orientieren sich an den Empfehlungen für das DLBCL.

Fragestellung

Der therapeutische Standard beim DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien ändert sich derzeit kontinuierlich durch den Einsatz neuer Arzneimittel (CAR-T-Zellen, Polatuzumab Vedotin, Tafasitamab) in früheren Therapielinien.

Stand des Wissens

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

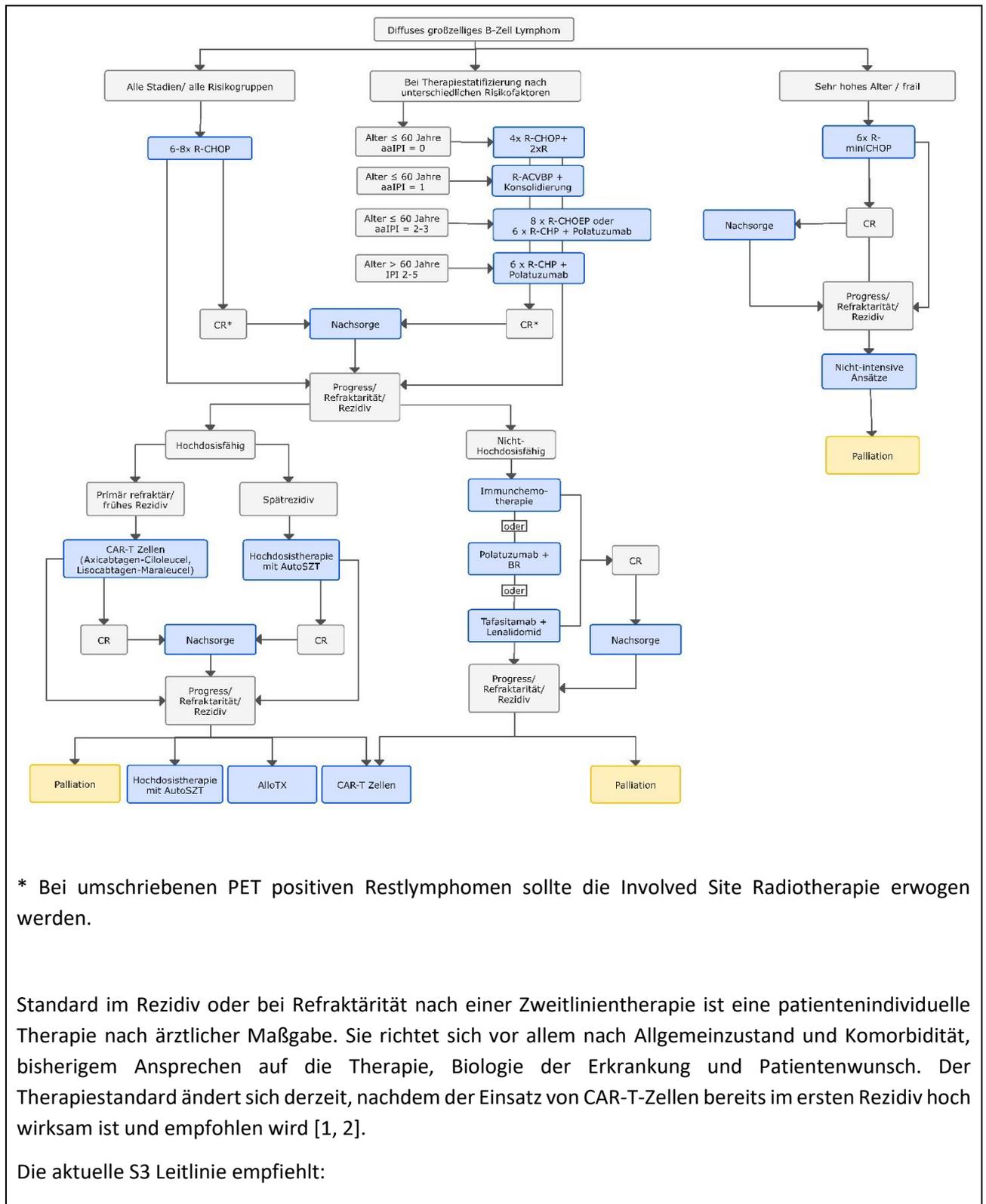
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

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 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]



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	
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	

Optionen beim rezidierten oder refraktären diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien sind:

Kurativer Anspruch

- CAR-T-Zellen

Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen Ciloleucel, Lisocabtagen Maraleucel und Tisagenlecleucel für Pat. mit mindestens 2 Vortherapien zugelassen [3-5]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Pat. mit einem rezidierten/refraktären diffusen großzelligem B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten folliculären Lymphom.

- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation

Jüngere Pat. mit Rezidiv nach Hochdosistherapie, oder Pat. mit Therapie-Refraktärität sind potenziell für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet [6, 7].

- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

In den letzten Jahrzehnten galt als Standardtherapie für Rezidive bei jüngeren Pat. (unterhalb des 60. Lebensjahres), aber auch bei älteren Pat. ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [8]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv < 12 Monate ist dies nur selten der Fall. Als Induktionstherapie erwiesen sich die R-GDP, R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolle als gleichwertig [9, 10]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert. Die Hochdosistherapie bleibt eine Option nach einer CAR-T-Zelltherapie.

Nicht-kurativer Anspruch

Bei Pat., die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation bzw. eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen vorheriger Therapie und dem Rezidiv lang ist.

- Immunchemotherapie

Neben dem R-GemOx-Regime [11] können auch intensivere Chemotherapie-Regime wie R-DHAP- oder R-ICE-Protokoll eingesetzt werden.

- neue Arzneimittel (z. B. Antikörper)

Eine wirksame Kombination besteht aus Rituximab, Bendamustin und dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR). Diese Kombination ist bei Pat. im 1. 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 [12].

Eine weitere wirksame und zugelassene, neue Option besteht aus dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid [13, 14].

Eine ebenfalls vielversprechende Option sind bispezifische Antikörper. Hier hat Glofitamab (AntiCD20xCD3) bereits eine Zulassung durch die FDA für die Therapie von Pat. rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von zwei oder mehr Linien systemischer Therapie erhalten [15].

- Chemotherapie

Für mehrfach rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome stehen auch das Anthracendion-Derivat Pixantron oder Bendamustin zur Verfügung [16, 17].

Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBL)

Das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBL) macht etwa 2-4 % aller Lymphome aus und wird aufgrund unterschiedlicher klinischer und pathologischer Eigenschaften von der WHO als unabhängige Entität klassifiziert. Dabei weist das PMBL hinsichtlich der molekularen Pathogenese Übereinstimmungen mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom auf (z. B. eine konstitutive Aktivierung des NF- κ B- und des JAK/STAT-Signalweges sowie eine PD-1-vermittelte Immunevasion). PMBLs treten vor allem bei jungen Frauen (medianes Alter etwa 35 Jahre) auf. Pat. mit PMBL präsentieren sich häufig mit Symptomen einer oberen Einflusstauung oder Atemwegskompression, ausgehend von dem lokal invasiven Wachstum der mediastinalen Raumforderung.

Pat. mit PMBL werden häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Pat. mit DLBCL. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidierten Pat., was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Wir unterscheiden die folgenden Therapieindikationen [2]:

- Pat. mit PMBL und refraktärem Verlauf unter der Erstlinientherapie sollten mit Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Brentuximab vedotin behandelt werden.
- Pat. mit PMBL, bei denen ein Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie auftritt und die sich für eine HDCT eignen, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie und Rituximab (z.B. R-DHAP/Ox, R-ICE, R-GDP) und bei Erreichen mindestens einer partiellen metabolischen Remission nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden.
- Pat. mit PMBL und refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach zwei systemischen Vortherapien sollten mit einer anti-CD19 CAR T-Zelltherapie behandelt werden.

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?

Ja, diese sind oben aufgeführt, auch bezüglich der Therapie des PMBL.

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](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. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1707447
4. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017; 377:2545-2554. DOI:10.1056/NEJMoa1708566
5. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020;396:839-852.
6. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC 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; 29:1342-1348. DOI:10.1200/JCO.2010.30.2596
7. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3):

- an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:757-766. [DOI:10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
8. 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. [PMID:7477169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477169/)
 9. 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. [DOI:10.1200/JCO.2010.28.1618](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618)
 10. 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. [DOI:10.1200/JCO.2013.53.9593](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593)
 11. 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* 2007; 18:1363-1368. [DOI:10.1093/annonc/mdm133](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133)
 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. [DOI:10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
 13. 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)
 14. 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)
 15. https://www.dgho.de/arbeitskreise/a-g/drg-gesundheitsoekonomie/nub-2023/2023_127-glofitamab-nub-anfrage-dgho_stand-2022-09-28_final.pdf
 16. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al.: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet Oncol* 13:696-706, 2012. [DOI:10.1016/S1470-2045\(12\)70212-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70212-7)
 17. Omachi K, Niitsu N, Uchida T et al.: Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 31:2103-2109, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.46.5203](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.5203)