



# 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 nach Fristablauf:  
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-  
Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12  
Monaten oder refraktär)

Vom 19. Dezember 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	35
4.	Verfahrensablauf .....	36
5.	Beschluss .....	38
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	55
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>56</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	56
2.	Bewertungsentscheidung.....	56
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
2.2	Nutzenbewertung .....	56
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>57</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	58
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	62
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	63
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	63
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	65
5.1	Stellungnahme der Gilead Science GmbH.....	65

5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	111
5.3	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	115
5.4	Stellungnahme der Regeneron GmbH .....	134
5.5	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	144
5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG .....	154
5.7	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH .....	161
5.8	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	171
5.9	Stellungnahme der AkdÄ.....	175
5.10	Stellungnahme der DAG-HSZT / DGHO / GLA.....	196
Anlagen.....		214
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	214
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	233

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Absatz 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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) am 1. Juli 2023 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 21. Dezember 2023 wurde für Patientenpopulation a) (Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen) eine Befristung bis zum 1. Juli 2024 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Yescarta am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 27. Juni 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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:

## **2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):**

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:**

---

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

Induktionstherapie mit

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

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie<sup>2</sup>

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

---

<sup>2</sup> Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 20. November 2024): § 4 Absatz 2 Nummer 4

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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Axicabtagen-Ciloleucel sind für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ weisen die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin auf.
- Eine Zulassung für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bzw. des high-grade B-Zell-Lymphoms (HGBCL) nach einer Erstlinientherapie weisen die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und Lisocabtagen maraleucel auf.

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

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt grundsätzlich eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Zudem kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden. [...]

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgenden Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA vor:

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

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

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung aufweisen; b) Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich

war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)

- Anlage I: Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. [...]

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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

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

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

Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren (Neubewertung nach Fristablauf) bezieht sich ausschließlich auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die für Hochdosistherapie infrage kommen (Patientengruppe a) des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel vom 21. Dezember 2023):

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

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

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

Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der

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

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

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

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

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

In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete

Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.

Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktionschemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosis-fähigen Erwachsenen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung<sup>3</sup> eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionschemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.<sup>4,5</sup> Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.<sup>6</sup> Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar<sup>7</sup>. Aus den Stellungnahmen klinischer

---

<sup>3</sup> Stand 18. Oktober 2023

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

<sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

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

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

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben*

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 fand die Befristung ihren Grund darin, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der pivotalen Studie ZUMA-7 für die Nutzenbewertung aufgrund einer nicht sachgerechten Auswertungspopulation für die dargelegten Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht geeignet waren, weshalb eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich gewesen war.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten Auswertungen zu allen Endpunkten (inkl. Ereigniszeitanalysen) zu unerwünschten Ereignissen in der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden, die auf einer Auswertungspopulation basieren, die im Interventionsarm nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel

erhalten haben, sondern mit der unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion, umfasst werden.

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die geforderten Auswertungen vor, sodass die Befristungsaufgaben insgesamt als umgesetzt angesehen werden.

#### *Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

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

#### *Zur Durchführung der Studie ZUMA-7*

Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird<sup>8</sup>. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel. Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.

Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 nur die Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel Infusion erlaubt. Dieses Vorgehen in der Studie ZUMA-7 wird für die Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als akzeptabel erachtet. Die Kliniker haben in ihren Stellungnahmen erläutert, dass die Beantwortung der Frage der Brückentherapie, insbesondere in der Zweitlinientherapie, nicht abschließend geklärt sei. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht auf Evidenz und bezieht sich ausschließlich auf die Drittlinientherapie. Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

---

<sup>8</sup> European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 19.11.2024]. [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

## Mortalität

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

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.

## Morbidität

### *Scheitern des kurativen Therapieansatzes*

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

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

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

Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zum EFS (primärer Endpunkt der Studie) zwei neue modifizierte Operationalisierungen (mEFS1 und mEFS2) dieses Endpunktes vor. Es bestehen bei den ursprünglichen Analysen zum Endpunkt EFS hinsichtlich der Nichtdurchführung einer Stammzelltransplantation nach Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CR oder PR im Vergleichsarm Unsicherheiten. In diesem Zusammenhang bestehen auch bezüglich der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen.

In den beiden post-hoc definierten modifizierten EFS (mEFS1 und mEFS2) werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers diese relevanten Unsicherheiten des Endpunktes EFS hinreichend adäquat adressiert.

Das mEFS1 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) oder partiellen Remission (partial remission, PR) bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung (SD) oder PD nach Prüfarzt

Das mEFS 2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)

- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung

Die beiden Operationalisierungen unterscheiden sich lediglich in der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ (SD oder PD nach Prüferärztin/Prüferarzt vs. vorangegangene SD nach verblindeter zentraler Beurteilung).

Aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen des mEFS1 und mEFS2 wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und damit das relative Risiko (RR) als das relevante Effektmaß betrachtet. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Hazard Ratio, HR) sind inhärent durch die Endpunktoptimalisierungen verzerrt, da die Komponente „Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50“ nur im Vergleichsarm in die Auswertung eingeht und ein Scheitern somit deutlich früher als im Interventionsarm erreicht werden kann, sodass das HR im vorliegenden Fall nicht interpretierbar ist.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass Unsicherheiten hinsichtlich einer Diskrepanz im Vergleichsarm für den Endpunkt EFS in Bezug auf die jeweiligen qualifizierenden Ereignisse zwischen der Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt und verblindeter zentraler Beurteilung bestehen. Diesbezüglich weichen die Bewertungen zum objektiven Ansprechen für 28 (19 %) der Patientinnen und Patienten zu Tag 50 zwischen prüferärztlicher und zentraler Beurteilung voneinander ab (19 Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen gemäß prüferärztlicher Beurteilung, aber mit Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung; 9 Patientinnen und Patienten mit Ansprechen gemäß prüferärztlicher Beurteilung, aber ohne Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung).

Somit sind Ereignisse des mEFS1, in welchem das Erreichen einer SD oder PD auf prüferärztlicher Beurteilung beruhen, mit Unsicherheiten behaftet. Demgegenüber gehen zwar in das mEFS2 ausschließlich Ereignisse ein, die auf verblindeter zentraler Beurteilung beruhen, zu Tag 50 liegt jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten eine zentrale Beurteilung vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer überarbeitete Analysen zum mEFS1 und mEFS2, bezeichnet als mEFS1.1/1.2 und mEFS2.1/2.2, vor.

In den Analysen zum mEFS1.1 und mEFS2.1 wurde die Komponente „Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ erweitert bis Monat 18. Daraus geht insbesondere hervor, dass 4 Patientinnen und Patienten nach Monat 9 ohne Folgetherapie noch ein CR erreicht haben und somit nicht mehr als Ereignisse in die Auswertung eingehen. Darüber hinaus geht eine Patientin oder ein Patient, welche/r eine Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatte, aber später ohne Beginn einer neuen Therapie ein CR erreichte, ebenfalls nicht mehr als Ereignis in die Analysen ein.

In den Analysen zum mEFS1.2 und mEFS2.2 entfernt der pharmazeutische Unternehmer die Komponente „Nichterreichen eines CR oder partiellen Ansprechens (PR) gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm“.

Diese nachgereichten Analysen bieten im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten Analysen mEFS1 und mEFS2 in der Gesamtschau keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn und sind aufgrund fehlender Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven darüber hinaus nicht vollständig. Zudem bleiben die Ereigniszeitanalysen inhärent verzerrt, sodass das HR weiterhin nicht interpretierbar ist.

Im Ergebnis wird die gemeinsame Betrachtung der Auswertungen mEFS1 und mEFS2 trotz bestehender Unsicherheiten als hinreichend geeignet erachtet, um Aussagen hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes abzuleiten, weshalb diese Auswertungen der Bewertung zugrunde gelegt werden. Auf dieser Grundlage wird ein Vorteil von Axicabtagen-

Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß als geringe Verbesserung gewertet wird.

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

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

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

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

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

#### Lebensqualität

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

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

#### Nebenwirkungen

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

Im Dossier wurden Auswertungen zu allen Endpunkten zu UEs (inklusive Ereigniszeitanalysen) für ein modifiziertes Safety-Analyse-Set vorgelegt, welches im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten ab dem Zeitpunkt der Leukapherese und im Vergleichsarm alle, die mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie erhalten haben, umfasst.

#### *Unerwünschte Ereignisse gesamt*

In der Studie ZUMA-7 traten in beiden Behandlungsarmen bei allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *schwerwiegende UE (SUE) und schwere UE*

Für die Gesamtrate der SUE und der schweren UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Angaben zum Effektschätzer vor. Es sind jedoch in beiden Studienarmen nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten, sodass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ausgeschlossen werden kann.

#### *Spezifische UE*

Bezüglich der spezifischen UE liegt für die Endpunkte febrile Neutropenie (SUE), Thrombozytopenie und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (jeweils schwere UE), Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Schleimhautentzündung sowie Schluckauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel vor.

Für die spezifische UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Neutropenie, psychiatrische Erkrankung sowie Hypotonie (jeweils schwere UE), schwere neurologische Toxizität, Husten und Hypoxie zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel.

Für den Endpunkt schwere Infektionen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für das spezifische UE Thrombozytopenie (schwere UE) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Für Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Zudem liegt für das spezifische UE Husten eine Effektmodifikation für das Merkmal sAAPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0-1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen während für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 2-3 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Axicabtagen-Ciloleucel vorliegt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse wird hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt weder ein Vor- noch Nachteil für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt.

### Gesamtbewertung

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

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

Da die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, ist das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes grundsätzlich patientenrelevant. Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Diesbezüglich werden der Bewertung die post-hoc definierten Auswertungen zum EFS (mEFS1 und mEFS2) zugrunde gelegt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.

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

Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Axicabtagen-Ciloleucel.

In der Gesamtbewertung wird daher für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, bei Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen, ein geringer Zusatznutzen

gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase-III-Studie ZUMA-7. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Es besteht eine Unsicherheit bezogen auf die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ beim Endpunkt EFS, die sich verzerrend auf das Gesamtüberleben auswirken kann.

Für den Endpunkt mEFS bestehen Unsicherheiten hinsichtlich einer Diskrepanz im Vergleichsarm in Bezug auf die jeweiligen qualifizierenden Ereignisse zwischen der prüfärztlichen und der verblindeten zentralen Beurteilung.

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

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

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, bei folgender Patientenpopulation:

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

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

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

Da die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, ist das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes grundsätzlich patientenrelevant. Basierend auf den Ergebnissen zu den post-hoc modifizierten Auswertungen zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (mEFS1 und mEFS2) wird hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dessen Ausmaß als geringe Verbesserung bewertet wird.

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

Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Axicabtagen-Ciloleucel.

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

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

## **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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16. November 2023)<sup>9</sup>. Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Dezember 2024):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf)

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

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

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden

---

<sup>9</sup> Nutzenbewertungsverfahren D-951 Lisocabtagen maraleucel

die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Zu den derzeit zugelassenen CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien liegt ein Rote-Hand-Brief vor, welcher über das Auftreten sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, berichtet. Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellprodukten behandelt wurden, sollten daher lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2024).

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

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

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

### *CAR-T-Zell-Therapien*

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe als Behandlungsoptionen des zu bewertenden Arzneimittels an.

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

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

### *Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation*

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde<sup>10</sup>. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)<sup>5</sup> sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien

---

<sup>10</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)<sup>11</sup> abgestellt.

### Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2024 (4210,59 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG für das Jahr 2024 (250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

### Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>5</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3

<sup>11</sup> Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28 (27):4184-90

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>11</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1, zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus))	2 - 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 - 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>5, 11</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig <b>optional</b> am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 - 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre	einmalig		15,9 (mittlere Verweildauer)	15,9

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		23,4 (mittlere Verweildauer)	23,4
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>5</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag -1)	2 - 3	1	2 - 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 - 3	2	4 - 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 - 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 - 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>11</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 - 3	1	3 - 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 - 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 - 3	1	2 - 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 - 3	3	6 - 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>5, 11</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig)	2 - 3	1	2 - 4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<b>optional</b> am Tag vor dem ersten Zyklus)			
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 - 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 - 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 - 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,5 (mittlere Verweildauer)	7,5
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		35,0 (mittlere Verweildauer)	35,0

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>12</sup>

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

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					

<sup>12</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Axicabtagen-Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 <sup>6</sup> /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)	2 x 10 <sup>8</sup> CAR-positive T-Zellen			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>5</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>11</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3 mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m <sup>2</sup> = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>5, 11</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m <sup>2</sup> = 2 x 3 820 mg	7 640 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>5</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>11</sup><small>Fehler! Textmarke nicht definiert.</small></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m <sup>2</sup> = 9 550 mg	9 550 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 191 mg	191 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>5, 11</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 716,3mg	716,3 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m <sup>2</sup> = 2 x 3 820 mg	7 640 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					6,0 x 100 mg

### Kosten:

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

### **Stationäre Behandlungen:**

Be-rechnungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-wei-lauer [d]	DRG-Bewer-tungs-relation (Haupt-abtei-lung)	Bundes-basisfall-wert	Pflege-erlös-bewer-tungs-relation	Pflege-ent-gelt-wert	Fallpau-schalenerlös	Pflege-erlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>									
<b>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</b>									
2024	R61G	7,6	1,005	4 210,59 €	0,7749	250 €	4 228,18 €	1 472,31 €	4 231,64 €
2024	A04E	34,4	8,985	4 210,59 €	1,9317	250 €	37 801,15 €	16 612,62 €	37 832,15 €
<b>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</b>									
2024	A42A	16,1	1,986	4 210,59 €	0,7507	250 €	8 355,38 €	3 021,57 €	8 362,23 €
2024	A15C	23,8	5,303	4 210,59 €	1,2410	250 €	22 310,46 €	7 383,95 €	22 328,76 €

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Axicabtagen ciloleucel	1 Einzel-infusions-beutel	272 000 €	0 € <sup>13</sup>	272 000 €	
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich

<sup>13</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
				vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Rituximab</i>				
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 777,34 €	2,00 €	1 691,16 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	717,21 €	2,00 €	681,71 €
<i>Gemcitabin</i>				
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	183,55 €
<i>Dexamethason</i>				
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	2,00 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	2,00 €	79,59 €
<i>Cisplatin</i>				
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	71,49 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	2,00 €	43,98 €
<i>Ifosfamid</i>				
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	167,87 €
<i>Carboplatin</i>				
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	285,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	31,55 €
<i>Etoposid</i>				
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	2,00 €	76,55 €
<i>Cytarabin</i>				
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	2,00 €	71,94 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILL = Injektions-/Infusionslösung; TAB = Tabletten				

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

#### *Prophylaktische Prämedikation*

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation für Axicabtagen ciloleucel lediglich empfohlen.

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

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

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

Für Axicabtagen ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ( $500 \text{ mg/m}^2 = 955 \text{ mg}$ ) und Fludarabin ( $30 \text{ mg/m}^2 = 57,3 \text{ mg}$ ) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

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

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden<sup>14</sup>.

Die Diagnostik zum Ausschluss einer Hepatitis C erfordert sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte. Das HCV-Screening basiert auf der Bestimmung von Anti-HCV-Antikörpern. In bestimmten Fallkonstellationen kann es zur Sicherung der Diagnose einer HCV-Infektion erforderlich sein, die positiven Anti-HCV-Antikörper-Befunde parallel oder nachfolgend durch einen HCV-RNA-Nachweis zu verifizieren<sup>15</sup>.

---

<sup>14</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf)].

<sup>15</sup> S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion; AWMF-Register-Nr.: 021/012 [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|\\_S3\\_Hepatitis-C-Virus\\_HCV-Infektion\\_2018-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012|_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf)].

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
<i>Axicabtagen ciloleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> = 955 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €	3,0	73,19 €
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> = 57,3 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<i>Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer <u>oder</u> allogener Stammzelltransplantation</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Prämedikation (R-GDP)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,02 €	16,70 €	2,0 – 3,0	16,70 € – 33,40 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Paracetamol <sup>16</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 3,0	– 3,01 €
<i>Prämedikation (R-DHAP)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,02 €	16,70 €	2,0 – 4,0	16,70 € – 33,40 €
Paracetamol <sup>16</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Prämedikation (R-ICE)</i>							
Dimetinden (1mg/ 10kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,02 €	16,70 €	2,0 – 4,0	33,40 €
Paracetamol <sup>16</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0	2,68 €
	– 10 TAB 1000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €	– 4,0	– 3,01 €
<i>Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)</i>							
<p>Antiemetische Behandlung:  In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert.  In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.</p>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 250 ml INF	87,05 €	4,35 €	7,94 €	74,76 €	2,0 – 3,0	74,76 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2,0	21,79 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	– 3,0	– 41,84 €
<i>Mesna (R-ICE)</i>							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1900 mg						
	5 ILO x 1000 mg	66,24 €	2,00 €	6,95 €	57,29 €	2,0 –	114,58 € –

<sup>16</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Ifosfamid-Dosis), gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden						3,0	171,87 €
	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 9500 mg gefolgt von nachträglicher Infusion von 4750 mg						
	50 AMP x 400 mg	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €	2,0	300,73 €
5 ILO x 1000 mg	66,24 €	2,00 €	6,95 €	57,29 €	3,0	372,30€	
Abkürzungen: AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024

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

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

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet

eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

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

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

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Fachinformation für Yescarta;  
Stand: November 2024

### **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

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 27. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juni 2024 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 24. September 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt.

Mit Schreiben vom 12. November 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. November 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Dezember 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Plenum	21. Dezember 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. November 2024 3. Dezember 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	19. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	-------------------	--

Berlin, den 19. Dezember 2024

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 nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)**

Vom 19. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 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 19. Dezember 2024 (Banz AT 31.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

**Die Angaben zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Fassung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 07.03.2024 B4) bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppe „a“ nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:**

##### **1. Die Angaben unter Axicabtagen-Ciloleucel zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:**

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

Beschluss vom: 19. Dezember 2024  
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2024  
BAnz AT 21.02.2025 B4“

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

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):**

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind.

## **2. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Patientenpopulation „a)“ werden wie folgt gefasst:**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Induktionstherapie mit

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

*oder*

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

*oder*

- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)<sup>1</sup>

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

<sup>1</sup> Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 20. November 2024): § 4 Absatz 2 Nummer 4

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE.
<p>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</p>		

### Studie ZUMA-7:

- Offene, randomisierte Phase III-Studie
- Axicabtagen-Ciloleucel versus Induktions-Chemotherapie mit R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP gefolgt von Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)
- 1. Datenschnitt: 18.03.2021
- 2. Datenschnitt: 25.01.2023

### Mortalität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
					HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-71) und dem Addendum (A24-109), sofern nicht anders indiziert.

Gesamtüberleben					
	180	n.e. [28,6; n.b.] 82 (46)	179	31,1 [17,1; n.b.] 95 (53)	0,726 [0,540; 0,98] 0,017

### Morbidität

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS1<sup>3</sup> – Datenschnitt 18.03.2021)</b>					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 108 (60)	179	– 133 (74)	0,81 [0,70; 0,94] < 0,004
Tod jeglicher Ursache	180	– 12 (7)	179	– 7 (4)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 82 (46)	179	– 72 (40)	
Nicht-erreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm	180	–	179	– 33 (18)	
Nicht-erreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 8 (4)	179	– 1 (1)	

<sup>3</sup> post-hoc modifiziertes EFS

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
(oder, falls zutreffend, bis Monat 9)					
Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüferärztin / Prüferarzt	180	– 6 (3)	179	– 20 (11)	
<b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS2<sup>3</sup> – Datenschnitt 18.03.2021)</b>					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 106 (59)	179	– 125 (70)	0,84 [0,72; 0,99] 0,033
Tod jeglicher Ursache	180	– 15 (8)	179	– 18 (10)	
Krankheitsprogression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 82 (46)	179	– 72 (40)	
Nicht-erreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm	180	–	179	– 33 (18)	
Nicht-erreichen eines CR an Tag 150 gemäß	180	– 8 (4)	179	– 1 (1)	

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)					
Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 1 (1)	179	– 1 (1)	
<b>EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)</b>					
keine geeigneten Daten <sup>d</sup>					
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
keine geeigneten Daten <sup>d</sup>					

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

#### Nebenwirkungen

Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	178	0,5 [0,3; 0,6] 178 (100)	168	0,1 [0,1; 0,1] 168 (100)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	178	3,6 [1,4; 9,3] 106 (60)	168	4,9 [3,3; 8,6] 75 (45)	1,07 [0,79; 1,45] 0,677
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	178	0,9 [0,8; 1,0] 164 (92)	168	0,5 [0,4; 0,5] 139 (83)	0,93 [0,74; 1,17] 0,508
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	178	k. A. 4 (2,2)	168	k. A. 2 (1,2)	k. A.
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Zytokin-Freisetzungssyndrom	keine geeigneten Daten				
schwere neurologische Toxizität	178	n. e. 41 (23)	168	32,2 [n. b.; n. b.] 15 (9)	2,70 [1,47; 4,97] < 0,001
schwere Infektionen	178	10,9 [5,7; 27,1] 37 (21)	168	19,9 [n. b.; n. b.] 20 (12)	1,08 [0,61; 1,93] 0,790
sekundäre Malignome	keine geeigneten Daten				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)	178	n. e. 5 (3)	168	n. e. 18 (11)	0,23 [0,09; 0,63] 0,002

Schleimhautentzündung (PT, UEs)	178	n. e. 1 (1)	168	7,0 [4,9; n. b.] 16 (10)	0,04 [0,01; 0,32] < 0,001
Husten (PT, UEs)	178	n. e. 47 (26)	168	n. e. 18 (11)	2,46 [1,43; 4,24] < 0,001
Schluckauf (PT, UEs)	178	n. e. 9 (5)	168	n. e. 21 (13)	0,36 [0,16; 0,78] 0,007
Hypoxie (PT, UEs)	178	n. e. 38 (21)	168	n. e. 13 (8)	2,80 [1,49; 5,26] < 0,001
febrile Neutropenie (PT, SUEs)	178	28,3 [12,1; n. b.] 6 (3)	168	n. e. 22 (13)	0,09 [0,03; 0,32] < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs)	178	n. e. [3,1; n. b.] 74 (42)	168	n. e. 28 (17)	2,71 [1,75; 4,19] < 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)	178	n. e. 14 (8)	168	n. e. 37 (22)	0,29 [0,16; 0,55] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)	178	12,0 [n. b.; n. b.] 21 (12)	168	5,0 [5,0; n. b.] 30 (18)	0,53 [0,30; 0,94] 0,026
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort (SOC, schwere UEs)	178	6,0 [n. b.; n. b.] 30 (17)	168	7,1 [4,9; n. b.] 13 (8)	2,2 [1,12; 4,31] 0,018
psychiatrische Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	178	27,6 [n. b.; n. b.] 18 (10)	168	n. e. 2 (1)	7,87 [1,82; 34,10] 0,001
Hypotonie (PT, schwere UEs)	178	n. e. 21 (12)	168	n. e. 5 (3)	3,88 [1,46; 10,31] 0,003
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.</p>					

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG

<sup>d</sup> fehlende Daten und hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CR: komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mEFS: Modifiziertes EFS; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD: fortschreitende Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: stabile Erkrankung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala vs. = versus

### **3. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

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

### **4. 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. Dezember 2024):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf)

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

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

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

Zu den derzeit zugelassenen CD19- oder BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien liegt ein Rote-Hand-Brief vor, welcher über das Auftreten sekundärer Malignome mit T-Zell-Ursprung, einschließlich chimärer Antigenrezeptor (CAR)-positiver Malignome, berichtet. Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellprodukten behandelt wurden, sollten daher lebenslang auf das Auftreten sekundärer Malignome überwacht werden.

## 5. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>767,54 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 427,45 € - 8 482,03 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	230,94 € - 346,41 €
R-GDP	6 436,88 € - 8 999,88 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 482,03 € - 10 854,90 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € - 822,60 € (2 Zyklen) - 949,95 € - 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-ICE	9 236,74 € - 9 426,28 € (2 Zyklen) – 13 501,14 € - 13 785,45 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>162,06 € - 420,11 €</i>
<b>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionaler Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn</b>	
Rituximab	5 427,45 € - 10 854,90 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	575,52 € - 863,28 €
Cisplatin	285,96 € - 428,94 €
R-DHAP	6 333,22 € - 12 226,71 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>
<b>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</b>	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	41 096,51 €
<b>Gesamt</b>	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	47 533,39 € - 50 096,39 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	50 333,25 € - 50 522,79 € (2 Zyklen R-ICE) – 54 597,65 € - 54 881,96 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>162,06 € - 420,11 €</i>
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	47 429,73 € - 53 323,22 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>
<b>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</b>	
<b>Induktionschemotherapien</b>	
<b>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen</b>	
Rituximab	5 427,45 € - 7 472,58 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	230,94 € - 346,41 €
R-GDP	6 436,88 € - 8 999,88 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>
<b>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn</b>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Rituximab	7 472,58 € - 10 854,90 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,38 € - 822,92 € (2 Zyklen) – 950,07 € - 1 234,38 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €
R-ICE	9 236,74 € - 9 426,28 € (2 Zyklen) – 13 501,14 € - 13 785,45 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>162,06 € - 420,11 €</i>
<b>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn</b>	
Rituximab	5 427,45 € - 10 854,90 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	575,52 € - 863,28 €
Cisplatin	285,96 € - 428,94 €
R-DHAP	6 333,22 € - 12 226,71 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>
<b>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</b>	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	60 148,72 €
<b>Gesamt</b>	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	66 585,60 € - 69 148,60 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	69 385,46 € - 69 575,00 € (2 Zyklen R-ICE) – 73 649,86 € - 73 934,17 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>162,06 € - 420,11 €</i>
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	66 481,94 € - 72 375,43 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>127,33 € - 164,41 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

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

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

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

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

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

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 21.02.2025 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+21.02.2025>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Juni 2024 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 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. November 2024 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

##### Steckbrief

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

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1078)

#### Modul 1

(PDF 491,50 kB)

#### Modul 2

(PDF 563,30 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,43 MB)

#### Modul 4

(PDF 7,91 MB)

#### Anhang zu Modul 4

(PDF 12,23 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/109/>

01.10.2024 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,03 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

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

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

Stand der Information: Dezember 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 01.10.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,72 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 250,30 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2024
  - Mündliche Anhörung: 11.11.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 **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 Ärztgesellschaften 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 **22.10.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Axicabtagen-Ciloleucel - 2024-07-01-D-1078*). 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 beigelegt 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 11.11.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Mitte Dezember 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

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

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. November 2024 um 13:30 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 Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	22.10.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	14.10.2024
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	16.10.2024
Regeneron GmbH	16.10.2024
Novartis Pharma GmbH	17.10.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	17.10.2024
BeiGene Germany GmbH	21.10.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.10.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.10.2024
DAG-HSZT / DGHO / GLA	23.10.2024

### 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
<b>Gilead Sciences GmbH</b>						
Hr. Dr. Paolillo	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Reimeir	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Welte	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Fr. Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Strahwald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Fr. Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Möhlenbrink	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Regeneron GmbH</b>						
Fr. Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Dr. Dreiseidler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Docter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Hettinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Gossens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Dr. Pägelow	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Wiedemann	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Held	ja	nein	ja	ja	nein	nein
DAG-HSZT / DGHO / GLA						
Hr. Prof. Dr. Bethge	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Dreger	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Lenz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Glaß	ja	ja	ja	ja	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Gilead Science GmbH

Datum	22. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta®(2024-07-01-D-1078)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gilead Sciences GmbH (Gilead) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 1. Oktober 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden als „Axi-Cel“ bezeichnet) Stellung.</p> <p>Das bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.“</p> <p>Die Zulassung von Axi-Cel in diesem Anwendungsgebiet, die auf der Studie ZUMA-7 basiert, stellt einen bedeutenden Fortschritt im Bereich potenziell kurativer Therapieansätze dar. Die Studie ZUMA-7 ist die erste randomisierte kontrollierte Studie (RCT) in der Indikation DLBCL, die seit der PARMA-Studie vor etwa 30 Jahren einen statistisch signifikanten Mortalitätsvorteil nachweisen konnte und somit einen Meilenstein in diesem Indikationsgebiet markiert (1-3).</p> <p>Angesichts des bedeutsamen therapeutischen Nutzens von Axi-Cel wird die Studie als Paradigmenwechsel in der Behandlung von Patienten mit DLBCL und frühem Rezidiv oder Refraktärität nach der Erstlinientherapie angesehen. In diesem Zusammenhang wurde die CAR-T-Zell-Therapie in nationalen und internationalen Leitlinien als bevorzugte Therapieoption in dieser Indikation aufgeführt (4-6).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zwei Patientengruppen hinsichtlich ihrer Eignung für eine Hochdosistherapie (HDT) unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• A) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</li><li>• B) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hoch-malignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind.</li></ul> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Patientengruppe A.</p> <p>Die Nutzenbewertung in der Patientengruppe A basiert auf der internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie ZUMA-7, in der Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie (Standard of Care Therapy, im Folgenden mit SOCT abgekürzt), einer Induktionstherapie gefolgt von einer HDT und autologer Stammzelltransplantation (ASCT), untersucht wurde.</p> <p>Für die Patientengruppe A wurde bereits ein Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) durch den G-BA durchgeführt. In der abgeschlossenen Nutzenbewertung wurde für Axi-Cel ein nicht quantifizierbarer</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT, bestehend aus Induktions-Chemotherapie mit Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (R-GDP), Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid (R-ICE) oder Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin (R-DHAP), gefolgt von einer HDT mit ASCT oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, festgestellt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA durch die in der Studie ZUMA-7 gegebene Vergleichstherapie als umgesetzt bewertet (7).</p> <p>Im Beschluss vom 21. Dezember 2023 legte der G-BA für die Patientengruppe A eine Befristung der Geltungsdauer bis zum 1. Juli 2024 fest. Die Befristung wurde erforderlich, da zusätzliche Auswertungen zu Nebenwirkungen als notwendig erachtet wurden. Außerdem mussten für die erneute Nutzenbewertung die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte aus der Studie ZUMA-7, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden (7). Den Auflagen des G-BA wurde durch Vorlage folgender Ergebnisse Rechnung getragen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Darstellung von Ereigniszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse (UE) basierend auf einer Auswertungspopulation (dem modifizierten Safety-Analyse-Set), mit der für den Axi-Cel-Arm auch UE, die während der vorbereitenden Prozesse (d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion) vor Infusion mit Axi-Cel auftraten, in der Auswertung berücksichtigt werden.</li><li>• Darstellung der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte der Studie ZUMA-7, die für den Nachweis eines Zusatznutzens</li></ul>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>herangezogen werden. Diese Darstellung beinhaltet neue, post-hoc definierte Analysen für das ereignisfreie Überleben (EFS), genannt modifiziertes EFS (mEFS) 1 und 2, mit angepassten oder neuen Einzelkomponenten, die gemäß Ausführungen des G-BA und IQWiG im vorangegangenen Verfahren besser dafür geeignet seien, den patientenrelevanten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend abzubilden.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 beweisen klinische und patientenrelevante Vorteile von Axi-Cel im Vergleich zur zVT. Es konnte sowohl eine moderate, statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden, als auch statistisch signifikante Vorteile von Axi-Cel im Morbiditätsendpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, der von besonderer Patientenrelevanz bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist, gezeigt werden. Statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Axi-Cel in weiteren Morbiditätsendpunkten (Progressionsfreies Überleben [PFS], objektive Ansprechrate, Rate der Patienten mit vollständigem Ansprechen) untermauern diese Vorteile. Somit kann für Axi-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Im vorliegenden Dokument wird zu folgenden Themen Stellung genommen:</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none"><li>1. European Public Assessment Report (EPAR)-Anmerkung zu Änderungen des Studienprotokolls</li><li>2. Beurteilung des Ansprechens und Entscheidung über die Einleitung einer neuen Lymphomtherapie durch den Prüfarzt</li><li>3. Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide</li><li>4. Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben</li><li>5. Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des post-hoc definierten modifizierten EFS (mEFS) 1 und mEFS 2:<ul style="list-style-type: none"><li>• Erfolg des kurativen Therapieansatzes nach Monat 9 möglich</li><li>• Ereigniszeitanalysen nicht herangezogen</li></ul></li><li>6. Weitere Endpunkte der Studie ZUMA-7 und Fazit zum Zusatznutzen</li><li>7. Krankheitsdauer</li><li>8. Gründe für das Versterben von 8 Patienten</li><li>9. Zeit bis zum Abschluss der Behandlung mit ASCT</li><li>10. Beobachtungsdauer für post-hoc mEFS 2</li><li>11. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation: Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind</li></ol>	

## 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.24	<p><b>1. EPAR-Anmerkung zu Änderungen des Studienprotokolls</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG weist in seiner Nutzenbewertung auf die Anmerkung im EPAR hin, dass während der Studiendurchführung keine klar definierte Firewall etabliert worden wäre, die sicherstellte, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren. Dies wurde vom IQWiG in der Einstufung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.</p> <p><b>Position Gilead:</b></p> <p>Gilead schätzt die sorgfältige Bewertung der im Dossier eingereichten Daten durch das IQWiG. Die geäußerten Bedenken werden ernst genommen. Daher möchte Gilead, wie bereits im Verlauf des Zulassungsprozesses sowie in den vorherigen Stellungnahmeverfahren und im eingereichten Dossier erläutert, anmerken, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 vom 25. Juni 2020 auf Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und durch ein Plateau der</p>	<p><i>Zur Durchführung der Studie ZUMA-7</i></p> <p>Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird<sup>1</sup>. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide</p>

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 19.11.2024]. [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

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>beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet wurden.</p> <p>Im vergangenen Verfahren hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss vom 21. Dezember 2023 die Erklärungen von Gilead als plausibel erachtet. Die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit werde zwar in die Bewertung eingezogen, aber allein darauf basierend werde kein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial abgeleitet (7).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen.</p>	<p>Studienarme begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel. Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.</p>
S. I.25	<p><b>2. Beurteilung des Ansprechens und Entscheidung über die Einleitung einer neuen Lymphomtherapie durch den Prüfarzt</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p>Das IQWiG sah in seiner Nutzenbewertung eine potenzielle endpunktübergreifende Verzerrung aufgrund einer Diskrepanz zwischen unverblindeter Prüfarztbeurteilung und verblindeter zentraler Beurteilung des Ansprechens im Vergleichsarm.</p> <p><b>Position Gilead:</b></p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase-III-Studie ZUMA-7. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Es besteht eine Unsicherheit bezogen auf die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ beim Endpunkt EFS, die sich verzerrend auf das Gesamtüberleben auswirken kann.</p> <p>Für den Endpunkt mEFS bestehen Unsicherheiten hinsichtlich einer Diskrepanz im Vergleichsarm in Bezug auf die jeweiligen</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>Vergleichbar mit der Routinepraxis wurden in der Studie ZUMA-7 alle klinischen Entscheidungen (u. a. der Beginn einer Folgetherapie) auf Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes (im Rahmen der Studie ZUMA-7 der Prüfarzt) getroffen. Die verblindeten, unabhängigen und zentralen Beurteilungen wurden nicht in Echtzeit durchgeführt, sondern nur zu Studienzwecken verwendet (d. h. sie wurden im Rahmen der Bestimmung des primären Endpunkts durch die verblindete zentrale Beurteilung verwendet); diese wurden außerdem nicht an den Prüfarzt kommuniziert (die Bewertungen des Prüfarztes wurden auch nicht mit dem zentralen Reviewer geteilt) und nicht in den klinischen Entscheidungsprozess für die Patienten integriert.</p> <p>Aufgrund des aggressiven Krankheitsbilds mit oftmals sehr raschem, plötzlichem Fortschreiten der Erkrankung muss im Sinne des Patienten die Prüfarztbeurteilung ausschlaggebend für die weitere Behandlung sein. Das Abwarten auf eine zentrale Beurteilung wäre ethisch nicht vertretbar. Aus diesen Gründen fließt in das post-hoc definierte mEFS 1 als Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes die Prüfarztbeurteilung</p>	<p>qualifizierenden Ereignisse zwischen der prüfärztlichen und der verblindeten zentralen Beurteilung.</p> <p>Weitere Limitationen ergeben sich daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, sowie Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in die Komponente „Neue Lymphomtherapie aufgrund vorangegangener stabiler Erkrankung (SD) oder Progression der Erkrankung (PD)“ mit ein. Die konservativere Sensitivitätsanalyse mEFS 2, in der eine neue Lymphomtherapie nur als Ereignis zählte, sofern zuvor eine SD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorlag, zeigte konsistente Ergebnisse.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und für die post-hoc definierten mEFS sind als niedrig einzustufen.</p>	
S. I.12	<p><b>3. Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung nannte das IQWiG die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide als Limitation der Studie ZUMA-7, die Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene habe.</p>	<p><i>Zur Durchführung der Studie ZUMA-7</i></p> <p>[...]</p> <p>Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 nur die Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel Infusion erlaubt. Dieses Vorgehen in der Studie ZUMA-7 wird für die Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als akzeptabel erachtet. Die Kliniker haben in ihren Stellungnahmen erläutert, dass die Beantwortung der Frage der Brückentherapie,</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><b>Position Gilead:</b></p> <p>In der Studie ZUMA-7 konnten Patienten mit hoher Tumorlast in der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion eine Brückentherapie in Form von Kortikosteroiden erhalten.</p> <p>Brückentherapien mit einer Chemotherapie können zu einem Ansprechen auf die Therapie führen und würden somit die Beurteilung des Therapieeffekts der CAR-T-Zell-Therapie beeinflussen. (8-10). Daher war in der Studie ZUMA-7 ausschließlich eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden zulässig.</p> <p>In der aktuellen S3-Leitlinie <i>Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten</i>, Langversion 1.0 (2022) (5) bezieht sich die Empfehlung, eine platinhaltige Chemoimmuntherapie als Brückentherapie einzusetzen, nur auf die Drittlinientherapie; die Behandlungssituation in der Drittlinie, in der aufgrund der Krankheitschwere eine Brückentherapie angezeigt ist, ist jedoch nicht mit der Behandlungssituation in der Zweitlinie vergleichbar. Die Empfehlung im Rahmen der Drittlinientherapie beruht außerdem nur auf Konsens, nicht aber auf Evidenz. Für die Zweitlinientherapie gibt es keine Evidenz, dass bestimmte Brückentherapien Vor- oder Nachteile aufweisen. So stellte der G-</p>	<p>insbesondere in der Zweitlinientherapie, nicht abschließend geklärt sei. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht auf Evidenz und bezieht sich ausschließlich auf die Drittlinientherapie. Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BA ebenfalls in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss vom 21. Dezember 2023 fest (7):</p> <p><i>„Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Daher könne der Verzicht auf eine platinbasierte Chemoimmuntherapie als Brückentherapie nicht als Abweichung vom Versorgungsstandard aufgefasst werden. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.“</i></p> <p>Das Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO) veröffentlichte am 30. August 2024 Hinweise zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen und empfiehlt in Bezug auf die Gabe einer Brückentherapie in der Zweitlinientherapie des DLBCL Folgendes (11)</p> <p><i>„Bislang gibt es keine klare Datenlage zur Beurteilung, ob Bridging mit einem Vorteil verbunden ist oder nicht. Es erscheint deshalb sinnvoll, dies anhand des klinischen Verlaufs zu entscheiden. Handelt es sich um ein schnell wachsendes oder klinisch stark symptomatisches DLBCL, kann eine Bridgingtherapie angezeigt sein, um die Zeit bis zum Beginn der lymphodepletierenden Therapie zu überbrücken.“</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>Im Fall der Planung einer CAR-T-Zell-Therapie in der Zweitlinien empfiehlt das KCO, dass die interdisziplinäre Tumorkonferenz am CAR-T-Zell-Zentrum über die Notwendigkeit und Art der Brückentherapie entscheidet und dies entsprechend im Protokoll dokumentiert (11).</p> <p>Im vergangenen Verfahren hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss vom 21. Dezember 2023 „ das Vorgehen in der Studie ZUMA-7 vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als akzeptabel erachtet“ (7).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Art der gegebenen Brückentherapie in der Studie ZUMA-7 beeinflusst das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial nicht negativ.</p>	
S. I.40- I.41	<p><b>4. Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG die Ergebnisse des Gesamtüberlebens der Studie ZUMA-7 als nicht interpretierbar an; ausschlaggebend seien Unsicherheiten bei der</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel.</p>

<p>Studiendurchführung und eine potenzielle Verzerrung aufgrund noch nicht angezeigter Folgetherapien.</p> <p><b>Position Gilead:</b></p> <p>Auf Studienebene wird von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. In seinem vorangegangenen Beschluss hat der G-BA das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial und das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft (7).</p> <p>In der Studie ZUMA-7 waren bis zum Datenschnitt am 25. Januar 2023 46% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 53% der Patienten im Vergleichsarm verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im SOCT-Arm lag die mediane Ereigniszeit bei 31,1 Monaten. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls der medianen Ereigniszeit im Axi-Cel-Arm liegt mit 28,6 Monaten nah an der medianen Ereigniszeit im SOCT-Arm, in dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls deutlich darunter bei 17,1 Monaten liegt.</p> <p>Es zeigt sich ein <b>statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel</b> (HR [95%-KI]: 0,726 [0,540; 0,977]; p=0,0168). Dieser Vorteil von Axi-Cel wird durch die deutliche Differenz zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des medianen Überlebens und des zugehörigen Konfidenzintervalls bestärkt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse nach Rank-Preserving-Structural-Failure-Time (RPSFT)-Methode, in der ein Wechsel auf eine CAR-T-Zell-Therapie im Vergleichsarm berücksichtigt wurde, bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu SOCT (HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824], p=0,0006).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p>
--	--

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens sind interpretierbar und sind für die Ableitung eines Zusatznutzens für Axi-Cel heranzuziehen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist als niedrig zu bewerten.</p> <p>Die Studie ZUMA-7 ist die erste RCT seit etwa 30 Jahren in der Indikation DLBCL, bei der ein <b>statistisch signifikanter Mortalitätsvorteil</b> gezeigt werden konnte und stellt somit einen Meilenstein im vorliegenden Indikationsgebiet dar (1-3). Der Überlebensvorteil von Axi-Cel gegenüber der zVT ist daher eine <b>bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung</b> des therapielevanten Nutzens durch eine <b>moderate Verlängerung der Lebensdauer</b> im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) (12). Die Ableitung eines <b>Zusatznutzens von beträchtlichem Ausmaß</b> für das Gesamtüberleben ist hiernach unserer Auffassung nach nachvollziehbar.</p>	
S. I.41ff	<p><b>5. Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand der post-hoc definierten mEFS 1 und mEFS 2</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zog das IQWiG die post-hoc definierten Endpunkte mEFS 1 und mEFS 2 als Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes zur Ableitung eines Zusatznutzens heran; jedoch nicht die Ereigniszeitanalysen, sondern den Vergleich</p>	<p><i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</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>der Ereignisraten anhand relativer Risiken (RR). Anhand der RR leitete das IQWiG einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß ab.</p> <p><b>Position Gilead:</b></p> <p>Der Unterschied zwischen den post-hoc definierten Analysen mEFS 1/mEFS 2 und dem präspezifizierten EFS besteht in zwei neuen, eigenständigen Komponenten und der Modifikation einer bestehenden Komponente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Nichterreichen eines kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) nach verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm“ als Abbildung eines nicht ausreichenden Ansprechens auf die Induktions-Chemotherapie im Vergleichsarm</li> <li>• „Nichterreichen eines CR nach verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ als Abbildung der vom G-BA geforderten Komponente „Nichterreichen eines CR zum Abschluss der Therapie“</li> <li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD gemäß Prüfarztbeurteilung in der primären Analyse mEFS 1 und Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorheriger SD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung in der Sensitivitätsanalyse mEFS 2</li> </ul>	<p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes kann näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zum EFS (primärer Endpunkt der Studie) zwei neue modifizierte Operationalisierungen (mEFS1 und mEFS2) dieses Endpunktes vor. Es bestehen bei den ursprünglichen Analysen zum Endpunkt EFS hinsichtlich der Nichtdurchführung einer Stammzelltransplantation nach Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CR oder PR im Vergleichsarm Unsicherheiten. In diesem Zusammenhang bestehen auch bezüglich der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen.</p> <p>In den beiden post-hoc definierten modifizierten EFS (mEFS1 und mEFS2) werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers diese</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>Weitere gemeinsame Komponenten des mEFS 1 und mEFS 2 sind der Tod jeglicher Ursache und die Progression der Erkrankung nach verblindeter zentraler Beurteilung.</p> <p>Für die Ableitung eines Zusatznutzens ist primär das mEFS 1 (und die im Folgenden aufgeführten modifizierten Definitionen des mEFS 1) heranzuziehen, während das mEFS 2 als Sensitivitätsanalyse dient. Wie auch schon im Abschnitt zur Beurteilung des Prüfarztes ausgeführt, wurden in der Studie ZUMA-7 alle klinischen Entscheidungen (wie auch der Beginn einer Folgetherapie) ausschließlich auf der Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes (im Rahmen der Studie der Prüfarzt) getroffen, wie es auch in der klinischen Praxis der Fall ist.</p> <p>Aufgrund des aggressiven Krankheitsbilds war die Prüfarztbeurteilung ausschlaggebend für die weitere Behandlung des individuellen Patienten, da das Warten auf eine zentrale Beurteilung aus klinischer Sicht nicht vertretbar gewesen wäre. Somit ist die Definition der Komponente „Neue Lymphomtherapie mit vorheriger SD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung“, die für das mEFS 2 verwendet wird, eine artifizielle, da die verblindete zentrale Beurteilung keine Auswirkung auf die Initiierung der Folgetherapie hatte. Diese Sensitivitätsanalyse ist primär zur Bestätigung der post-hoc mEFS 1-Analyse zu werten.</p>	<p>relevanten Unsicherheiten des Endpunkts EFS hinreichend adäquat adressiert.</p> <p>Das mEFS1 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) oder partiellen Remission (partial remission, PR) bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li> <li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung (SD) oder PD nach Prüfarzt</li> </ul> <p>Das mEFS 2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> </ul>

Erfolg des kurativen Therapieansatzes nach Monat 9 möglich

Wie vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung angemerkt, wurde im Dossier ausgeführt, dass auch nach Monat 9 noch ein Ansprechen auf eine CAR-T-Zell-Therapie stattfinden kann. Die in mEFS 1 und 2 gewählte Umsetzung der Komponente „Nichterreichen eines CR zum Abschluss der Therapie“ wurde somit recht konservativ ausgelegt. Tatsächlich erreichten 4 Patienten im Axi-Cel-Arm nach Monat 9 ein CR. Diese Patienten zählten in den Auswertungen als Ereignis, obwohl der kurative Therapieansatz nicht gescheitert ist. Weiterhin wurde ein Patient im Axi-Cel-Arm als Ereignis gezählt, da bei ihm eine Progression nach verblindeter zentraler Beurteilung festgestellt wurde – dieser Patient erreichte anschließend ein CR nach verblindeter zentraler Beurteilung und begann keine Folgetherapie. Somit ist für diesen Patienten die kurative Therapie ebenfalls nicht gescheitert.

Um eine bessere Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes zu erreichen, werden in den folgenden angepassten Analysen, genannt mEFS 1.1 und mEFS 2.1, folgende Änderungen vorgenommen:

- Die Komponente „Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie“ wird zu „Nichterreichen eines CR nach verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis **Monat 18)**“ erweitert.
- Ein Patient im Axi-Cel-Arm, der nach Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung später ein CR erreichte (ohne Beginn einer neuen Therapie), wird in den angepassten Analysen nicht als Ereignis gezählt.

Diese Anpassungen zielen darauf ab, das tatsächliche Scheitern der kurativen Therapie präziser zu erfassen.

Tabelle 1: Ergebnisse zu mEFS 1.1 und mEFS 2.1

- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung

Die beiden Operationalisierungen unterscheiden sich lediglich in der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ (SD oder PD nach Prüferärztin/Prüferarzt vs. vorangegangene SD nach verblindeter zentraler Beurteilung).

Aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen des mEFS1 und mEFS2 wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und damit das relative Risiko (RR) als das relevante Effektmaß betrachtet. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Hazard Ratio, HR) sind inhärent durch die Endpunktoperationalisierungen verzerrt, da die Komponente „Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50“ nur im Vergleichsarm in die Auswertung eingeht und ein Scheitern somit deutlich früher als im Interventionsarm erreicht werden kann, sodass das HR im vorliegenden Fall nicht interpretierbar ist.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass Unsicherheiten hinsichtlich einer Diskrepanz im Vergleichsarm für den Endpunkt EFS in Bezug auf die jeweiligen qualifizierenden Ereignisse zwischen der Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt und verblindeter zentraler Beurteilung bestehen. Diesbezüglich weichen die Bewertungen zum objektiven Ansprechen für 28 (19 %) der Patientinnen und Patienten zu Tag 50 zwischen prüferärztlicher und zentraler Beurteilung voneinander ab (19 Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen gemäß prüferärztlicher Beurteilung, aber mit Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung; 9

	Axi-Cel (N=180)	SOCT (N=179)	Axi-Cel vs. SOCT
<b>mEFS 1.1</b>			
Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (57)	133 (74)	
Tod jeglicher Ursache	12 (7)	7 (4)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	81 (45)	71 (40)	
Nichterreichen eines CR/PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung im SOCT-Arm		34 (19)	
Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)	4 (2)	1 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfarzt	6 (3)	20 (11)	
Median (Monate) [95%-KI]	10,2 [5,1; 21,5]	2,1 [1,7; 2,8]	
HR [95%-KI]			0,390 [0,299; 0,508]
RR [95%-KI]			0,768 [0,661; 0,892]
<b>mEFS 2.1</b>			
Patienten mit Ereignis, n (%)	101 (56)	125 (70)	
Tod jeglicher Ursache	15 (8)	18 (10)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	81 (45)	71 (40)	
<p>Patientinnen und Patienten mit Ansprechen gemäß prüfärztlicher Beurteilung, aber ohne Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung).</p> <p>Somit sind Ereignisse des mEFS1, in welchem das Erreichen einer SD oder PD auf prüfärztlicher Beurteilung beruhen, mit Unsicherheiten behaftet. Demgegenüber gehen zwar in das mEFS2 ausschließlich Ereignisse ein, die auf verblindeter zentraler Beurteilung beruhen, zu Tag 50 liegt jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten eine zentrale Beurteilung vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer überarbeitete Analysen zum mEFS1 und mEFS2, bezeichnet als mEFS1.1/1.2 und mEFS2.1/2.2, vor.</p> <p>In den Analysen zum mEFS1.1 und mEFS2.1 wurde die Komponente „Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ erweitert bis Monat 18. Daraus geht insbesondere hervor, dass 4 Patientinnen und Patienten nach Monat 9 ohne Folgetherapie noch ein CR erreicht haben und somit nicht mehr als Ereignisse in die Auswertung eingehen. Darüber hinaus geht eine Patientin oder ein Patient, welche/r eine Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatte, aber später ohne Beginn einer neuen Therapie ein CR erreichte, ebenfalls nicht mehr als Ereignis in die Analysen ein.</p> <p>In den Analysen zum mEFS1.2 und mEFS2.2 entfernt der pharmazeutische Unternehmer die Komponente „Nichterreichen eines CR oder partiellen Ansprechens (PR) gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm“.</p> <p>Diese nachgereichten Analysen bieten im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten Analysen mEFS1 und mEFS2 in der Gesamtschau keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn und sind aufgrund fehlender Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven darüber hinaus nicht vollständig. Zudem bleiben die</p>			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nichterreichen eines CR/PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung im SOCT-Arm</p> <p>Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)</p> <p>Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorheriger SD nach verblindeter zentraler Beurteilung</p> <p>Median (Monate) [95%-KI]</p> <p>HR [95%-KI]</p> <p>RR [95%-KI]</p>	<p>4 (2)</p> <p>1 (1)</p> <p>12,6 [5,3; 28,6]</p>	<p>34 (19)</p> <p>1 (1)</p> <p>1 (1)</p> <p>2,8 [2,1; 3,9]</p>	<p>0,442 [0,338; 0,577]</p> <p>0,802 [0,684; 0,939]</p>	<p>Ereigniszeitanalysen inhärent verzerrt, sodass das HR weiterhin nicht interpretierbar ist.</p> <p>Im Ergebnis wird die gemeinsame Betrachtung der Auswertungen mEFS1 und mEFS2 trotz bestehender Unsicherheiten als hinreichend geeignet erachtet, um Aussagen hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes abzuleiten, weshalb diese Auswertungen der Bewertung zugrunde gelegt werden. Auf dieser Grundlage wird ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß als geringe Verbesserung gewertet wird.</p>
<p>Datenschnitt 18. März 2021</p> <p>Ein HR oder RR &lt;1 bedeutet einen Vorteil für Axi-Cel. HR und RR stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie und sAAIPi.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der</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>Patienten der Analysepopulation; RR: Relatives Risiko; sAAPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie; SOCT: Standard of Care Therapy</p> <p>Für das post-hoc definierte mEFS 1.1 zeigt sich sowohl in der Ereigniszeitanalyse (HR [95%-KI]: 0,390 [0,299; 0,508]) als auch in der ergänzend dargestellten Analyse der Ereignisraten (RR [95%-KI]: 0,768 [0,661; 0,892]) ein statistisch signifikanter Vorteil von Axi-Cel gegenüber SOCT. Die Sensitivitätsanalyse mEFS 2.1 bestätigt diesen Vorteil und unterstreicht die Robustheit der Ergebnisse zugunsten von Axi-Cel.</p> <p><u><i>Ereigniszeitanalysen nicht herangezogen</i></u></p> <p>Das IQWiG begründete die Nichtbeachtung der Ereigniszeitanalysen zu mEFS 1 und mEFS 2 damit, dass durch die Komponente „Kein CR oder PR nach verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm“ ein Scheitern inhärent früher im Vergleichsarm als im Interventionsarm eintreten könne (S. I.45).</p> <p>Aus diesem Grund werden die obigen Analysen mEFS 1.1 und mEFS 2.1 weiter zu mEFS 1.2 und mEFS 2.2 modifiziert, indem die Komponente „Kein CR oder PR nach verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm“ entfernt wird. Somit gibt es keine Komponente mehr, die nur in einem Arm auftreten kann.</p>	

Tabelle 2: Ergebnisse zu mEFS 1.2 und mEFS 2.2

	<b>Axi-Cel (N=180)</b>	<b>SOCT (N=179)</b>	<b>Axi-Cel vs. SOCT</b>
<b>mEFS 1.2</b>			
Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (57)	133 (74)	
Tod jeglicher Ursache	12 (7)	8 (4)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	81 (45)	74 (41)	
Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)	4 (2)	2 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfarzt	6 (3)	49 (27)	
Median (Monate) [95%- KI]	10,2 [5,1; 21,5]	2,5 [1,8; 3,3]	
HR [95%-KI]			0,403 [0,309; 0,525]
RR [95%-KI]			0,768 [0,661; 0,892]
<b>mEFS 2.2</b>			
Patienten mit Ereignis, n (%)	101 (56)	125 (70)	
Tod jeglicher Ursache	15 (8)	19 (11)	

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)
	Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung  Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)  Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorheriger SD nach verblindeter zentraler Beurteilung  Median (Monate) [95%- KI]  HR [95%-KI]  RR [95%-KI]	81 (45)  4 (2)  1 (1)  12,6 [5,3; 28,6]	74 (41)  2 (1)  30 (17)  3,3 [2,3; 4,6]	       0,454 [0,347; 0,593]  0,802 [0,684; 0,939]	
Datenschnitt 18. März 2021  Ein HR oder RR <1 bedeutet einen Vorteil für Axi-Cel. HR und RR stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie und sAAIPI.					

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>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RR: Relatives Risiko; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie; SOCT: Standard of Care Therapy</p> <p>Die Analyse zu mEFS 1.2 und die Sensitivitätsanalyse mEFS 2.2 bestätigen die bisherigen Ergebnisse.</p> <p>Es zeigt sich, dass alle Ereignisse im SOCT-Arm, die ursprünglich aufgrund der Komponente „Kein CR/PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 50“ in mEFS 1 und 2 eingingen, weiter als Ereignisse zählen: Die Patienten wiesen einen Progress auf, starben, erhielten eine neue Lymphomtherapie nach vorheriger SD/PD gemäß Prüfarzt (oder SD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) oder erreichten kein CR nach Abschluss der Therapie.</p> <p>Die <b>Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse</b> und die Anzahl an Ereignissen sind <b>konsistent</b> zu den vorherigen Analysen und zeigen einen <b>statistisch signifikanten Vorteil</b> von Axi-Cel gegenüber SOCT <b>erheblichen Ausmaßes</b> (mEFS 1.2: HR [95%-KI]: 0,403 [0,309; 0,525]).</p> <p>Durch die Modifizierung der Komponenten sind die Ereigniszeiten für Patienten im SOCT-Arm nicht mehr inhärent verkürzt, weswegen die Ereigniszeitanalyse ohne Einschränkungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. So merkte der G-BA in seinen Tragenden Gründen des</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>vorangegangenen Verfahrens an, dass für die Bewertung sowohl der Anteil der Patienten mit Ereignis, als auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant sei (7).</p> <p>Auch wenn zusätzlich die Ereignisraten (anhand der RR) berücksichtigt werden, zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil von Axi-Cel (mEFS 1.2: RR [95%-KI]: 0,768 [0,661; 0,892]).</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich im präspezifizierten EFS (HR [95%-KI]: 0,398 [0,308; 0,514]), den im Dossier vorgelegten post-hoc Analysen (HR [95%-KI]: mEFS 1: 0,412 [0,317; 0,535]; mEFS 2: 0,469 [0,360; 0,611]) und den hier präsentierten neuen Analysen ausschließlich Vorteile von Axi-Cel gegenüber SOCT, sowohl in den primär heranzuziehenden Ereigniszeitanalysen, als auch hinsichtlich der ergänzend dargestellten RR.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Axi-Cel im Vergleich zur zVT hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes sind die hier vorgelegten Analysen zu mEFS 1.1 und mEFS 1.2 von zentraler Bedeutung und neben den im Dossier dargestellten Analysen heranzuziehen. Die Auswertungen zu mEFS 2 (inkl. 2.1, 2.2) dienen als Sensitivitätsanalysen zur Bestätigung der Hauptanalysen.</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>Durch die Einbeziehung von mEFS 1.2 und durch die Tatsache, dass die Ergebnisse über die verschiedenen Analysen hinweg konsistent sind, ist gewährleistet, dass die Ereigniszeitanalysen aussagekräftig und relevant für die Ableitung eines Zusatznutzens von Axi-Cel sind. Die neuen Analysen berücksichtigen, dass ein CR auch nach Monat 9 eintreten kann, wodurch das Scheitern des kurativen Therapieansatzes realitätsnaher abgebildet wird.</p> <p>In der Gesamtschau konnte für Axi-Cel gegenüber der zVT bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes eine deutliche <b>Verbesserung des therapierelevanten Nutzens</b> durch eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patienten <b>spürbare Linderung der Erkrankung</b> im Sinne von § 3 Absatz 1 der VerfO erreicht werden (12). Auch anhand der in den Allgemeinen Methoden des IQWiG festgelegten Kriterien lässt sich für die Ereigniszeitanalysen und auch für die Ereignisraten von mEFS 1.1 und 1.2 ein Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß feststellen (13).</p> <p>Die modifizierten Analysen des EFS bilden den vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend ab. Insgesamt ist somit für das <b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</b> die Ableitung eines <b>Zusatznutzens von beträchtlichem Ausmaß</b> unserer Auffassung nach nachvollziehbar.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.39, S. I.63- I.64	<p><b>6. Weitere Endpunkte der Studie ZUMA-7 und Fazit zum Zusatznutzen</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung zieht das IQWiG die Endpunkte PFS und die Endpunkte des Tumoransprechens nicht heran. Insgesamt leitet das IQWiG in seiner Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Axi-Cel ab.</p> <p><b>Position Gilead:</b></p> <p>Das PFS und die Endpunkte des Tumoransprechens sind aus Sicht von Gilead patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2 in Modul 4 des Dossiers). Für das PFS (HR [95%-KI]: 0,506 [0,383; 0,669]; <math>p &lt; 0,0001</math>), die objektive Ansprechrates (RR: [95%-KI]: 1,85 [1,55; 2,21], <math>p &lt; 0,0001</math>), sowie die Rate an Patienten mit CR (RR [95%-KI]: 1,79 [1,42; 2,27], <math>p &lt; 0,0001</math>) zeigten sich gemäß Prüfarztbeurteilung statistisch signifikante Vorteile von Axi-Cel gegenüber SOCT von jeweils erheblichem Ausmaß. Übereinstimmend mit der IQWiG-Bewertung werden die Analysen zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität aufgrund Unsicherheiten bezüglich des Rücklaufs der Fragebögen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Bei den Endpunkten der Sicherheit stimmt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung den Ausführungen im Dossier zu, dass die</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie ZUMA-7 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p> <p>Da die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, ist das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes grundsätzlich patientenrelevant. Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Diesbezüglich werden der Bewertung die post-hoc definierten Auswertungen zum EFS (mEFS1 und mEFS2) zugrunde gelegt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.</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>positiven und negativen beobachteten Effekte bei den UE ausgeglichen sind und die Vorteile von Axi-Cel in anderen Endpunktkategorien nicht in Frage stellen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Endpunkte PFS und die Endpunkte des Tumoransprechens sind patientenrelevant und somit für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie ZUMA-7 beweisen klinische und patientenrelevante Vorteile von Axi-Cel im Vergleich zur zVT. Es konnte sowohl eine <b>moderate, statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens</b> nachgewiesen werden, als auch <b>statistisch signifikante Vorteile</b> von Axi-Cel im Morbiditätsendpunkt <b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</b>, der von besonderer Patientenrelevanz bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist, gezeigt werden. Statistisch signifikante Behandlungseffekte zugunsten von Axi-Cel in weiteren Morbiditätsendpunkten (PFS, objektive Ansprechrates, Rate der Patienten mit CR) untermauern diese Vorteile. Somit kann für Axi-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> abgeleitet werden. Die von einer CAR-T-Zell-Therapie zu erwartenden – in der Regel reversiblen – Nebenwirkungen stellen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage.</p>	<p>Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte sowie des hohen differenziellen Anteils an in der Auswertung fehlender Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Axicabtagen-Ciloleucel.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, bei Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen, ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
S. I.30	<p><b>7. Krankheitsdauer</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b></p> <p><i>„Zur medianen Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten macht der pU keine Angaben.“</i></p> <p><b>Position Gilead:</b></p> <p>Die Krankheitsdauer ist im Folgenden definiert als die Zeit in Monaten ab der ersten Diagnose der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Randomisierung. Im Median betrug sie 7,5 Monate im Axi-Cel-Arm und 7,4 Monate im SOCT-Arm.</p> <p>Tabelle 3: Krankheitsdauer (Zeit ab erster Diagnose bis Randomisierung) in Monaten</p> <table border="1" data-bbox="293 1114 1171 1302"> <thead> <tr> <th></th> <th>Axi-Cel (N=180)</th> <th>SOCT (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MW (STD)</td> <td>9,010 (6,611)</td> <td>8,447 (3,631)</td> </tr> <tr> <td>Median [Q1; Q3]</td> <td>7,491 [5,749, 10,940]</td> <td>7,359 [5,782, 10,645]</td> </tr> <tr> <td>Min; Max</td> <td>2,60; 77,96</td> <td>3,35; 21,85</td> </tr> </tbody> </table> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes</p>		Axi-Cel (N=180)	SOCT (N=179)	MW (STD)	9,010 (6,611)	8,447 (3,631)	Median [Q1; Q3]	7,491 [5,749, 10,940]	7,359 [5,782, 10,645]	Min; Max	2,60; 77,96	3,35; 21,85	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	Axi-Cel (N=180)	SOCT (N=179)												
MW (STD)	9,010 (6,611)	8,447 (3,631)												
Median [Q1; Q3]	7,491 [5,749, 10,940]	7,359 [5,782, 10,645]												
Min; Max	2,60; 77,96	3,35; 21,85												

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)	
	<table border="1" data-bbox="293 528 1171 584"> <tr> <td data-bbox="293 528 1171 584">Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy</td> </tr> </table> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy	
Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy			
S. I.32	<p><b>8. Gründe für das Versterben von 8 Patienten</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b> <i>„Bei 8 Patientinnen und Patienten kam es vor der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund des Versterbens zum Studienabbruch. Die Gründe für das Versterben sind unklar, da zu diesen 8 Patientinnen und Patienten keine weiteren Angaben vorliegen.“</i></p> <p><b>Position Gilead:</b> Von den genannten 8 Patienten des Axi-Cel-Arms erhielten 2 Patienten keine Leukapherese und wurden somit nicht in die Analysen zur Sicherheit anhand des modifizierten Safety-Analyse-Sets eingeschlossen. Die weiteren 6 Patienten begannen mit den vorbereitenden Prozessen für Axi-Cel und verstarben aus den folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Patienten: Progression der Erkrankung</li> </ul>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.	

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)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Patient: Sepsis</li> <li>• 1 Patient: Lungenversagen aufgrund einer Infektion mit dem Humanen Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV)</li> <li>• 1 Patient: Torsade de pointes</li> </ul> <p>Diese 6 Patienten sind im modifizierten Safety-Analyse-Set enthalten und werden somit im Dossier in den Auswertungen zur Sicherheit berücksichtigt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	
S. I.33- I.34	<p><b>9. Zeit bis zum Abschluss der Behandlung mit ASCT</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b> <i>„Für den Vergleichsarm liegen im Dossier keine Angaben zu der Zeit bis zum Abschluss der Behandlung mit der autologen SZT vor.“</i></p> <p><b>Position Gilead:</b> Insgesamt 62 der 179 zu SOCT randomisierten Patienten erhielten bis zum Datenschnitt vom 25. Januar 2023 eine protokollgemäße HDT + ASCT. Die mediane Zeit zwischen erster Gabe der Induktions-Chemotherapie und Erhalt der ASCT lag bei diesen Patienten bei 89,5 Tagen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Tabelle 4: Zeit zwischen erster Gabe der Induktions-Chemotherapie und Erhalt der ASCT in Tagen für Patienten im SOCT-Arm, die eine protokollgemäße ASCT erhielten</p> <table border="1" data-bbox="293 699 1171 1050"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="293 699 1171 746"><b>SOCT (N=62)</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 746 779 794">MW (STD)</td> <td data-bbox="779 746 1171 794">93,1 (23,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 794 779 842">Median [Q1; Q3]</td> <td data-bbox="779 794 1171 842">89,5 [78,0; 100,0]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 842 779 890">Min; Max</td> <td data-bbox="779 842 1171 890">63; 214</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 890 1171 1050">Datenschnitt: 25. Januar 2023 ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy</p> <p data-bbox="293 1050 1171 1155"><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	<b>SOCT (N=62)</b>		MW (STD)	93,1 (23,6)	Median [Q1; Q3]	89,5 [78,0; 100,0]	Min; Max	63; 214	
<b>SOCT (N=62)</b>										
MW (STD)	93,1 (23,6)									
Median [Q1; Q3]	89,5 [78,0; 100,0]									
Min; Max	63; 214									
S. I.34	<p><b>10. Beobachtungsdauer für post-hoc mEFS 2</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG:</b> <i>„Die Nachbeobachtung für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. das EFS gibt der pU im Dossier nur für die neu vorgelegte Analyse mEFS1 an, definiert als Zeit ab</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.								

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>Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Ereignisses oder bis zum Zeitpunkt der Zensierung.“</i></p> <p><b>Position Gilead:</b></p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer für das präspezifizierte EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum Datenschnitt 18. März 2021 beträgt 23 Monate im Axi-Cel-Arm und 21,2 Monate im SOCT-Arm (berechnet via reverser Kaplan-Meier-Methode).</p> <p>Für die vorgelegte, post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse mEFS 2 beträgt die mediane Beobachtungsdauer 8,3 Monate im Axi-Cel-Arm und 2,1 Monate im SOCT-Arm (Datenschnitt 18. März 2021). Die Nachbeobachtungszeit für mEFS 2 ist analog zu mEFS 1 definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Ereignisses bzw. bis zum Zeitpunkt der Zensierung.</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>Tabelle 5: Beobachtungsdauer für post-hoc mEFS 1 und 2 in Monaten</p> <table border="1" data-bbox="293 616 1171 1211"> <thead> <tr> <th></th> <th>Axi-Cel (N=180)</th> <th>SOCT (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Post-hoc definiertes mEFS 1</td> </tr> <tr> <td>MW (STD)</td> <td>11,9 (9,7)</td> <td>5,7 (7,8)</td> </tr> <tr> <td>Median [Q1; Q3]</td> <td>5,5 [3,4; 21,0]</td> <td>1,8 [1,4; 5,5]</td> </tr> <tr> <td>Min; Max</td> <td>0; 31</td> <td>0; 33</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Post-hoc definiertes mEFS 2</td> </tr> <tr> <td>MW (STD)</td> <td>12,1 (9,6)</td> <td>6,401 (8,259)</td> </tr> <tr> <td>Median [Q1; Q3]</td> <td>8,3 [3,5; 21,0]</td> <td>2,1 [1,4; 8,0]</td> </tr> <tr> <td>Min; Max</td> <td>0; 31</td> <td>0; 35</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Datenschnitt: 18. März 2021</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; Max: Maximum; mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>		Axi-Cel (N=180)	SOCT (N=179)	Post-hoc definiertes mEFS 1			MW (STD)	11,9 (9,7)	5,7 (7,8)	Median [Q1; Q3]	5,5 [3,4; 21,0]	1,8 [1,4; 5,5]	Min; Max	0; 31	0; 33	Post-hoc definiertes mEFS 2			MW (STD)	12,1 (9,6)	6,401 (8,259)	Median [Q1; Q3]	8,3 [3,5; 21,0]	2,1 [1,4; 8,0]	Min; Max	0; 31	0; 35	Datenschnitt: 18. März 2021			Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; Max: Maximum; mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy			
	Axi-Cel (N=180)	SOCT (N=179)																																	
Post-hoc definiertes mEFS 1																																			
MW (STD)	11,9 (9,7)	5,7 (7,8)																																	
Median [Q1; Q3]	5,5 [3,4; 21,0]	1,8 [1,4; 5,5]																																	
Min; Max	0; 31	0; 33																																	
Post-hoc definiertes mEFS 2																																			
MW (STD)	12,1 (9,6)	6,401 (8,259)																																	
Median [Q1; Q3]	8,3 [3,5; 21,0]	2,1 [1,4; 8,0]																																	
Min; Max	0; 31	0; 35																																	
Datenschnitt: 18. März 2021																																			
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; Max: Maximum; mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); SOCT: Standard of Care Therapy																																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.11	<p><b>11. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation: Patienten, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind</b></p> <p><b>Anmerkung IQWiG</b></p> <p>Das IQWiG erachtet den im eingereichten Dossier abgeleiteten Anteilswert von 60,5% an Patienten, die für eine HDT infrage kommen, als unsicher. Das IQWiG begründet dies u. a. mit einer fehlenden Berücksichtigung von Daten zu Stammzelltransplantationen aus dem ambulanten Bereich und Unsicherheiten in Bezug auf eine Anteilsspanne von 30% bis 40% an Patienten mit DLBCL, die nach einer Erstlinientherapie nicht geheilt sind.</p> <p><b>Position Gilead:</b></p> <p>Das IQWiG erachtet den im eingereichten Dossier ermittelten Anteilswert zur Eignung einer HDT (60,5%) als mit <b>Unsicherheiten behaftet</b>. In einem früheren Verfahren zu Liso-Cel, nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867), <b>wurde davon ausgegangen, dass ca. 50% der Patienten mit DLBCL und einem Rezidiv oder refraktärer Erkrankung nach der Erstlinientherapie für eine HDT und anschließende ASCT infrage kommen (14).</b></p> <p>Im letzten Verfahren zu Liso-Cel in der Zweitlinie (Vorgangsnummer 2023-06-01-D-951) merkte das IQWiG an, <b>dass es allerdings unklar</b></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16. November 2023). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</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><b>ist, auf welche konkreten Daten die Annahme, dass ca. 50% der Patienten mit DLBCL für eine HDT geeignet sind, zurückgeht, sich diese Angabe jedoch häufiger in der Literatur fände (15).</b> Das IQWiG bezieht sich hierbei auf einen Review von Sehn et al. (2021), in welchem in einer Abbildung zum Therapiealgorithmus des DLBCL ein Anteilswert von ca. 50% an Patienten, die für eine ASCT infrage kommen, dargestellt wird (16). Dieser Review spiegelt jedoch <b>nicht zwingend die Versorgungssituation in Deutschland wider</b> und es gibt bisher keine belastbaren Daten zum Anteil der Patienten, die für eine HDT geeignet sind.</p> <p>Die im von Gilead eingereichten Dossier <b>vorgestellte Fallzahlanalyse von Kurte et al. (2024) zur Anzahl der Patienten mit DLBCL, die für eine HDT geeignet sind (17)</b>, die auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.(DGHO) als Poster vorgestellt wurde, ist daher nachvollziehbarerweise derzeit als bestmögliche vorliegende Evidenz für den deutschen Versorgungskontext anzusehen.</p> <p>In dieser Analyse wurden folgende Schritte vorgenommen:</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)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. In einem ersten Schritt wurde die Anzahl der Patienten mit einem DLBCL anhand von deutschen Krankenhausdaten aus dem Jahr 2023 bestimmt.</li> <li>2. Im 2. Schritt wurde die Anzahl der Patienten mit einer Zweitlinientherapie oder höher mit Hilfe der in der S3-Leitlinie (5) angegebenen Heilungsraten von 60-70% in der Erstlinientherapie ermittelt. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die in der Leitlinie für die Erstlinientherapie genannten Werte basieren auf einer Studie von Cunningham et al (2013), in der die Überlebensraten von neu mit einem DLBCL diagnostizierten Patienten unter der Standarderstlinientherapie Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n (R-CHOP) untersucht wurde (18).</li> </ul> </li> <li>3. Im 3. Schritt wurden Patienten identifiziert, die R-ICE, R-DHAP und R-GDP als Salvage-Immunochemotherapie erhielten; diese ist einer HDT und Stammzelltransplantation vorgeschaltet.</li> </ol>	

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>4. Im 4. Schritt wurde diese Zahl in Relation zu den im 3. Schritt ermittelten Patientenzahlen gesetzt. Dadurch ergibt sich ein Anteil von 51,93%-69,24% an Patienten, die für eine Stammzelltransplantation – und somit auch für eine HDT – geeignet sind. Im eingereichten Dossier wurde mit 60,5% ein Mittelwert gebildet, der den Anteil der Patienten widerspiegelt, der für eine HDT infrage kommt.</p>	

Im folgenden Flow Chart wird die Fallzahlanalyse von Kurte et al. ausführlich erläutert (17):

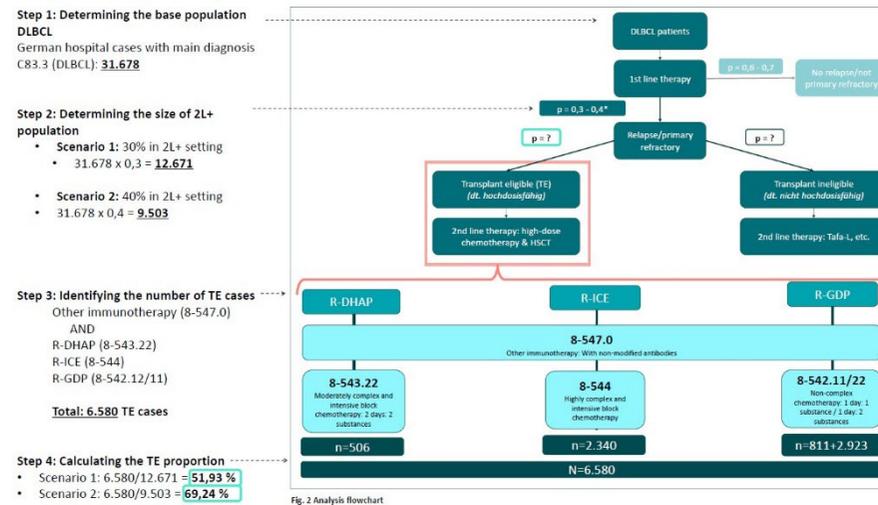


Abbildung 1: Flowchart der Fallzahlanalyse von Kurte et al. (17)

DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; R-DHP: Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol); R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (Platinol); R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; TE: geeignet für eine Transplantation; HSCT: Hochdosischemotherapie

Das IQWiG merkt an, dass in der Fallzahlanalyse von Kurte et al. ambulant behandelte Patienten keine Berücksichtigung finden. Hier sei auf eine Auswertung zur Durchführung einer ASCT im stationären oder ambulanten Bereich verwiesen, die zum einen Daten zu Fallzahlen (Prozeduren 8-805.00, 8-805.03, 5-411.00, 5-411.02 [autologe Stammzelltransplantation]) aus dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) und zum anderen Daten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST)

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>(Daten aus 133 Transplantationszentren (19)), jeweils für das Jahr 2020, auswertete (20).</p> <p>Sowohl die Daten des InEK als auch die Daten des DRST umfassen die tatsächlich durchgeführten ASCT. Die in der InEK registrierten Fälle, die die stationär durchgeführten ASCT widerspiegeln, entsprechen mit leichten Abweichungen der Gesamtzahl an Patienten, die gemäß DRST eine ASCT erhielten (19, 20). <b>Die Autoren schlussfolgerten aus ihren Auswertungen, dass eine ASCT somit in der Regel stationär erfolgt</b> (20). Da die Anzahl der ASCT gemäß InEK-Daten (4.624 Fälle) im Vergleich zu den Daten des DRST (4.510 Fälle) für das Jahr 2020 bis auf 114 Fälle gleich hoch ist (20), ist davon auszugehen, dass nur ca. 2,5% der ASCT ambulant erfolgen.</p> <p>Der im eingereichten Dossier ermittelte Anteil von 60,5% Patienten, die für eine HDT – und damit auch für eine CAR-T-Zell-Therapie – geeignet sind, stellt für den deutschen Versorgungskontext die aktuellste Evidenz dar.</p> <p>Im Umkehrschluss sind 39,5% der Patienten nicht für eine HDT geeignet. Diese Patienten können zum Teil jedoch aufgrund ihres Alters und milder Komorbiditäten durchaus auch für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen; ausgehend von ca. 70% der Patienten mit einem frühen Rezidiv in der Zweitlinie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind (21), kommen ca. 9,5% der</p>	

<p>Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind, dennoch für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage.</p> <p>Der Anteil von 60,5% der Patienten, die für eine HDT infrage kommen aber auch der Anteil von 39,5% die nicht für eine solche Therapie infrage kommen, ist somit aktuell die bestverfügbare Evidenz und sollte für die Ermittlung der Patientenzahlen Berücksichtigung finden. Insbesondere die Besonderheit, dass es für 9,5% Anteil der Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind, dennoch eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen können, sollte nicht außer Acht gelassen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die vom IQWiG in der Nutzenbewertung geäußerten Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patienten, die für eine HDT infrage kommen, sind aus Sicht von Gilead nachvollziehbar.</p> <p>Die Annahme eines Anteils von 50%, wie sie in vorherigen Verfahren getroffen wurde, beruht jedoch nicht auf Daten, die den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln.</p> <p>Die Fallzahlanalyse von Kurte et al., die einen Anteil von 51,93-69,24% an HDT-geeigneten Patienten ermittelt, sollte derzeit als beste Evidenz für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden. Der im Dossier angegebene Mittelwert dieser Spanne – 60,5% – sollte daher nicht in Frage gestellt werden. Insbesondere ist zu berücksichtigen, dass von den 39,5% der Patienten, die für eine HDT nicht infrage kommen, aufgrund ihres Alters oder milder Komorbiditäten dennoch 9,5% der Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen können.</p> <p>Tabelle 6 zeigt die Eignung für eine CAR-T-Zell-Therapie und für eine HDT bei erwachsenen Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren. Zur genauen Herleitung der</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)																					
	Zielpopulation sei auf das von Gilead eingereichte Dossier verwiesen.  Tabelle 6: HDT- bzw. CAR-T-Zell-Therapie-Eignung bei Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren <table border="1" data-bbox="286 719 1173 1367"> <thead> <tr> <th>Population</th> <th>Anteil in %</th> <th>Anzahl Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren</td> <td>-</td> <td>1.720–2.640</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Eignung der Patienten für eine HDT<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Patienten, die für eine <b>HDT geeignet</b> sind</td> <td>60,5%</td> <td>1.040–1.597</td> </tr> <tr> <td>Patienten, die für eine <b>HDT nicht geeignet</b> sind</td> <td>39,5%</td> <td>679-1.043</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Eignung der Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie<sup>a</sup></b></td> </tr> <tr> <td>Patienten, die für eine <b>CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen</b></td> <td>70%</td> <td>1.204-1.848</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Anteil in %	Anzahl Patienten	Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren	-	1.720–2.640	<b>Eignung der Patienten für eine HDT<sup>a</sup></b>			Patienten, die für eine <b>HDT geeignet</b> sind	60,5%	1.040–1.597	Patienten, die für eine <b>HDT nicht geeignet</b> sind	39,5%	679-1.043	<b>Eignung der Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie<sup>a</sup></b>			Patienten, die für eine <b>CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen</b>	70%	1.204-1.848	
Population	Anteil in %	Anzahl Patienten																					
Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren	-	1.720–2.640																					
<b>Eignung der Patienten für eine HDT<sup>a</sup></b>																							
Patienten, die für eine <b>HDT geeignet</b> sind	60,5%	1.040–1.597																					
Patienten, die für eine <b>HDT nicht geeignet</b> sind	39,5%	679-1.043																					
<b>Eignung der Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie<sup>a</sup></b>																							
Patienten, die für eine <b>CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen</b>	70%	1.204-1.848																					

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		
	davon Patienten, die für eine <b>HDT geeignet</b> sind	60,5%	1.040–1.597
	davon Patienten, die für eine <b>HDT nicht geeignet</b> sind	9,5%	163-251
	<b>GKV-Versicherte in der Zielpopulation (87,3%)</b>		
	Patienten, die für eine <b>CAR-T Zell-Therapie in Frage kommen</b>	1.051-1.613	
	Patienten, die für eine <b>HDT geeignet</b> sind	<b>908-1.394</b>	
	Patienten, die für eine <b>HDT nicht geeignet</b> sind	143-219	
	Quelle: (22)		
	a: Anteilswert bezieht sich jeweils auf 1.720–2.640 erwachsener Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren		
	CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie		

## Literaturverzeichnis

1. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* This article was published on December 11, 2021, at NEJMorg. 2021.
2. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(23):1540-5.
3. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-57.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand: Januar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 08.10.2024]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version\\_1/LL\\_DLBCL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf). [Zugriff am: 08.10.2024]
6. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). Cell Lymphomas. Version 6.2023 – Oktober 10 2023. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf). [Zugriff am: 04.10.2024]
7. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.10.2024]
8. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184.
9. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, 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(5):544-51.
10. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell

- transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY. 12. 2014.
11. Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO). Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen. V1. Stand: 30. August 2024.
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023, in Kraft getreten am 20. Februar 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO\\_2023-10-19\\_iK\\_2024-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf). [Zugriff am: 08.10.2024]
  13. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 03.05.2024]
  14. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®). Modul 3A - 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. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 22. August 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6193/2022\\_08\\_22\\_Modul3A\\_Lisocabtagen\\_maraleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6193/2022_08_22_Modul3A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
  15. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-48. IQWiG-Berichte – Nr. 1623. Stand: 30. August 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-951.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf). [Zugriff am: 09.10.2024]
  16. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2021;384(9):842-58.
  17. Kurte MS, Siefen A.-C., Poos T., Kron F. Kommen mehr als 50% der DLBCL-Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage? - Eine Bewertung auf der Grundlage realer stationärer Abrechnungsdaten. 2024.
  18. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. The Lancet. 2013;381(9880):1817-26.
  19. Kröger N, Frank S, Neidlinger H, Fleischhauer K, Dreger P. The Number of Stem Cell Transplantations During the COVID-19 Pandemic. Dtsch Arztebl Int. 2022;119(35-36):601-2.
  20. VITIS Healthcare Group. Wird eine autologe Stammzelltransplantation immer stationär durchgeführt? 2024.

21. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.
22. Gilead Sciences GmbH. Epidemiologische Berechnungen - DLBCL Zweitlinie 2024.

## 5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	<< 14.10.2024>>
Stellungnahme zu	<< Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta® >>
Stellungnahme von	<< <i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i> >>

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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.24	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG äußert sich zu Limitationen der Studie ZUMA-7, die teilweise auf potenziell datengetriebene Änderungen des Studienprotokolls zurückzuführen seien. Das IQWiG beschreibt detailliert die Änderungen, die mit Amendment 5 vorgenommen wurden, geht jedoch nicht auf die in Modul 4 (S.113-114) ausführlich dargestellte Begründung des pharmazeutischen Unternehmers für diese Änderungen ein. Es besteht das Risiko, dass die unzureichende Auseinandersetzung mit der Rationale für Amendment 5 möglicherweise dazu führt, dass die potenziellen Auswirkungen auf die Studienergebnisse nicht angemessen bewertet werden können.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Um eine umfassende Bewertung der Limitationen der Studie vornehmen zu können, sollten nicht nur die Änderungen, sondern auch die vorgelegte Rationale für die Änderungen durch das IQWiG diskutiert werden.</p>	<p><i>Zur Durchführung der Studie ZUMA-7</i></p> <p>Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird<sup>1</sup>. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel.</p>

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 19.11.2024]. [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme 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)
		Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

### 5.3 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	16.10.2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL) (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1078)
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><b><u>Präambel</u></b></p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel in der Indikation des diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignen B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist (Neubewertung nach Fristablauf), veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 01.10.2024 [1].</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel ist eine chimäre Antigen-Rezeptor-T-(CAR-T)-Zelltherapie zur Behandlung von Patient:innen mit rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin (NHL)-Lymphomen in der zweiten Therapielinie. Neben Axicabtagen-Ciloleucel ist auch Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel; Breyanzi®) für das Anwendungsgebiet zugelassen, demzufolge hat die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS) ein berechtigtes Interesse am Stellungnahmeverfahren teilzunehmen.</p> <p>Der Therapieanspruch beim aggressiven B-Zell-NHL ist kurativ. Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet ist grundsätzlich eine Kuration möglich. Vor der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien waren die Behandlungsoptionen im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet deutlich limitiert. Die einzige zuvor verfügbare Therapieoption mit kurativem Potenzial war die Stammzelltransplantation. Diese kommt jedoch für einen Großteil der Patient:innen im Anwendungsgebiet insbesondere aufgrund von Komorbiditäten nicht in Frage. Diesen Patient:innen standen somit lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Insgesamt wurden bei den Patient:innen im</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet nur geringe Ansprechraten erzielt und bei einem Großteil konnte keine Kuration erreicht werden. Entsprechend bestand ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten mit kurativem Potenzial, die unabhängig von der Eignung der Patient:innen für eine Hochdosistherapie eingesetzt werden können.</p> <p>Seit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet steht nun ein kurativer Therapieansatz zur Verfügung, deren Überlegenheit gegenüber dem ehemaligen Therapiestandard (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und einer autologen Stammzelltransplantation (HSCT) – nachfolgend als Induktion + HDCT + HSCT bezeichnet – in randomisiert kontrollierten Studien gezeigt wurde und der unabhängig von der Eignung für eine Hochdosischemotherapie einer breiten Patient:innenpopulation zur Verfügung steht [2, 3]. Die CAR-T-Zelltherapie stellt den klaren Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, was unter anderem auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in ihren Stellungnahmen gegenüber dem G-BA betont und auch in der aktuell gültigen DGHO Leitlinie DLBCL abgebildet ist [4-8].</p> <p>Mit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien für die Zweitlinienbehandlung verbesserte sich die Prognose der Patient:innen im Anwendungsgebiet deutlich. Diese Therapien ermöglichen Patient:innen, die vorher kaum Aussicht auf Heilung ihrer Erkrankung hatten, nun eine substanzielle Heilungschance.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10	<p><b>Anmerkung: zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Axicabtagen-Ciloleucel für folgende Fragestellung:</p> <p>Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zVT: Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin [oder Carboplatin])</li> <li>○ R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin)</li> <li>○ R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)</li> </ul> </li> </ul> <p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p> <p><b>Stellungnahme BMS:</b></p>	<p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20</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><b>Die Anwendung einer Stammzelltransplantation ist keine adäquate zVT für eine CAR-T-Zelltherapie</b></p> <p>Aus der Sicht von BMS entspricht die zVT des G-BA für Axicabtagen-Ciloleucel nicht länger dem Stand der klinischen Versorgung. Eine Induktion + HDCT + HSCT wird im vorliegenden Anwendungsgebiet nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt, wenn die Patient:innen nicht für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommen. Die CAR-T-Zelltherapien stellen dementsprechend den klaren Therapiestandard dar. So empfehlen die aktuellen medizinischen Leitlinien als Zweitlinientherapie eine Behandlung mit den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel [6, 8]. Die DGHO bezeichnet bereits ebenfalls Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel als den klaren Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet [4, 5, 7, 8].</p> <p>Abweichend von der Benennung der zVT durch den G-BA betrachtet BMS Liso-Cel als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel.</p> <p><b>Einteilung der Patient:innen nach Hochdosisfähigkeit ist bei CAR-T-Zelltherapien nicht länger sachgerecht</b></p> <p>Der G-BA teilt das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel nach Eignung der Patient:innen für eine Hochdosistherapie ein.</p>	<p>Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p>

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>BMS weist jedoch darauf hin, dass die Therapieentscheidung für Erwachsene mit DLBCL oder HGCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, nicht generell nach der Eignung für eine Hochdosistherapie getroffen wird. Bei den CAR-T-Zelltherapien wird lediglich nach der Eignung für eine Therapie mit kurativer Intention differenziert, und zwar unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie.</p> <p>Die Eignung für eine Hochdosistherapie ist ein relevantes Kriterium bei der Therapieentscheidung für eine Stammzelltransplantation, da Patient:innen im Vorfeld der Stammzelltransplantation eine Hochdosistherapie erhalten und entsprechend für diese geeignet sein müssen. Die Therapieentscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie richtet sich jedoch nach der Eignung für eine Therapie mit kurativer Intention, unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie. Somit können CAR-T-Zelltherapien ebenso für Patient:innen 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 aktuellen medizinischen Leitlinien im vorliegenden Anwendungsgebiet abgebildet [6, 8, 9, 10]. Dementsprechend ist mit Zulassung der CAR-T-Zelltherapien im</p>	<p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel später für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen und nutzenbewertet. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die</p>

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>Anwendungsgebiet eine generelle Aufteilung der Patient:innenpopulation nach der Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie nicht länger sachgerecht.</p>	<p>Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktionstherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosis-fähigen Erwachsenen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL und</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>HGBL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionschemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im</p>

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>Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung</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>mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Die Bestimmung einer CAR-T-Zelltherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen kommt für den vorliegenden Beschluss unter Berücksichtigung des § 6 Absatz 2 Satz 2 SGB V nicht infrage. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-</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>medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE <i>oder</i> R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
I.41	<p><b>Anmerkung: Scheitern des kurativen Therapieansatzes</b></p> <p><i>„Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der aktuellen Therapielinie stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine Kuration in einer folgenden Therapielinie zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.“</i></p> <p><b>Stellungnahme BMS:</b></p> <p>BMS begrüßt die differenzierte Diskussion und Betrachtung des Endpunktes „Scheitern des kurativen Potenzials“ (operationalisiert als (modifiziertes) ereignisfreies Überleben (EFS)) seitens des</p>	<p><i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes kann näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p>

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>IQWiG. Wie auch in der mündlichen Anhörung zu Liso-Cel von klinischen Sachverständigen ausgeführt, ist die weitere Behandlung in der nächsten Therapielinie eine große Belastung für die Patient:innen und dessen Vermeidung entsprechend patientenrelevant [7]. Somit stellt das EFS aus Sicht von BMS im Anwendungsgebiet einen anerkannten, zentralen und patientenrelevanten Endpunkt dar. Weiter teilt BMS die Perspektive des IQWiG, dass die vom pU verwendeten Operationalisierungen des EFS ein unmittelbares Scheitern der kurativen Behandlung darstellen und entsprechend zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.</p>	<p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zum EFS (primärer Endpunkt der Studie) zwei neue modifizierte Operationalisierungen (mEFS1 und mEFS2) dieses Endpunktes vor. Es bestehen bei den ursprünglichen Analysen zum Endpunkt EFS hinsichtlich der Nichtdurchführung einer Stammzelltransplantation nach Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CR oder PR im Vergleichsarm Unsicherheiten. In diesem Zusammenhang bestehen auch bezüglich der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen.</p> <p>In den beiden post-hoc definierten modifizierten EFS (mEFS1 und mEFS2) werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers diese relevanten Unsicherheiten des Endpunkts EFS hinreichend adäquat adressiert.</p> <p>Das mEFS1 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> </ul>

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)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichterreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) oder partiellen Remission (partial remission, PR) bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li> <li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung (SD) oder PD nach Prüfarzt</li> </ul> <p>Das mEFS 2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li> <li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung</li> </ul>

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>Die beiden Operationalisierungen unterscheiden sich lediglich in der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ (SD oder PD nach Prüferin/Prüfer vs. vorangegangene SD nach verblindeter zentraler Beurteilung).</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen des mEFS1 und mEFS2 wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und damit das relative Risiko (RR) als das relevante Effektmaß betrachtet. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Hazard Ratio, HR) sind inhärent durch die Endpunktoptimalisierungen verzerrt, da die Komponente „Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50“ nur im Vergleichsarm in die Auswertung eingeht und ein Scheitern somit deutlich früher als im Interventionsarm erreicht werden kann, sodass das HR im vorliegenden Fall nicht interpretierbar ist.</p> <p>Darüber hinaus ist anzumerken, dass Unsicherheiten hinsichtlich einer Diskrepanz im Vergleichsarm für den Endpunkt EFS in Bezug auf die jeweiligen qualifizierenden Ereignisse zwischen der Beurteilung gemäß Prüferin bzw. Prüfer und verblindeter zentraler Beurteilung bestehen. Diesbezüglich weichen die Bewertungen zum objektiven Ansprechen für 28 (19 %) der Patientinnen und Patienten zu Tag 50 zwischen prüferlicher und zentraler Beurteilung voneinander ab (19 Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen gemäß prüferlicher Beurteilung, aber mit Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung; 9</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>Patientinnen und Patienten mit Ansprechen gemäß prüfärztlicher Beurteilung, aber ohne Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung).</p> <p>Somit sind Ereignisse des mEFS1, in welchem das Erreichen einer SD oder PD auf prüfärztlicher Beurteilung beruhen, mit Unsicherheiten behaftet. Demgegenüber gehen zwar in das mEFS2 ausschließlich Ereignisse ein, die auf verblindeter zentraler Beurteilung beruhen, zu Tag 50 liegt jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten eine zentrale Beurteilung vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer überarbeitete Analysen zum mEFS1 und mEFS2, bezeichnet als mEFS1.1/1.2 und mEFS2.1/2.2, vor.</p> <p>In den Analysen zum mEFS1.1 und mEFS2.1 wurde die Komponente „Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ erweitert bis Monat 18. Daraus geht insbesondere hervor, dass 4 Patientinnen und Patienten nach Monat 9 ohne Folgetherapie noch ein CR erreicht haben und somit nicht mehr als Ereignisse in die Auswertung eingehen. Darüber hinaus geht eine Patientin oder ein Patient, welche/r eine Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatte, aber später ohne Beginn</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>einer neuen Therapie ein CR erreichte, ebenfalls nicht mehr als Ereignis in die Analysen ein.</p> <p>In den Analysen zum mEFS1.2 und mEFS2.2 entfernt der pharmazeutische Unternehmer die Komponente „Nichterreichen eines CR oder partiellen Ansprechens (PR) gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm“.</p> <p>Diese nachgereichten Analysen bieten im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten Analysen mEFS1 und mEFS2 in der Gesamtschau keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn und sind aufgrund fehlender Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven darüber hinaus nicht vollständig. Zudem bleiben die Ereigniszeitanalysen inhärent verzerrt, sodass das HR weiterhin nicht interpretierbar ist.</p> <p>Im Ergebnis wird die gemeinsame Betrachtung der Auswertungen mEFS1 und mEFS2 trotz bestehender Unsicherheiten als hinreichend geeignet erachtet, um Aussagen hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes abzuleiten, weshalb diese Auswertungen der Bewertung zugrunde gelegt werden. Auf dieser Grundlage wird ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß als geringe Verbesserung gewertet wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.46	<p><b>Anmerkung: Auswertung CAR-T-Zelltherapie charakteristischer UESI</b></p> <p><i>„In der Studie ZUMA-7 wurde sowohl die Diagnose eines Zytokin-Freisetzungssyndroms als auch die zugrunde liegende Symptomatik anhand von bevorzugten Begriffen (PTs) dokumentiert. Diese Erhebung erfolgte jedoch ausschließlich im Interventionsarm. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da somit kein Vergleich zwischen Interventions- und Vergleichsarm möglich ist. Die vom pU erhobenen Daten zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.“</i></p> <p><b>Stellungnahme BMS:</b></p> <p>Die Untersuchung unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) dient der Charakterisierung und Quantifizierung des Sicherheitsprofils eines neuen Arzneimittels. A priori definierte UESI sind gemäß Modulvorlage im Rahmen der Nutzenbewertung darzustellen und für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen heranzuziehen. Aus diesem Grund hält BMS die Auswertung und Diskussion von CAR-T-Zelltherapie charakteristischen UESI im vorliegenden Anwendungsgebiet für besonders wichtig.</p> <p>Von besonderer Bedeutung ist im Kontext der CAR-T-Zelltherapie u. a. das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Dieses tritt als direkte Folge einer T-Zell-Expansion im Rahmen der CAR-T-Zelltherapie (meist</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

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)
	früh nach Infusion) auf und wird nicht im Zusammenhang mit einer Stammzelltransplantation beobachtet. Es ist daher aus Sicht von BMS nachvollziehbar, wenn ein Zytokin-Freisetzungssyndrom ausschließlich im Interventionsarm der CAR-T-Zelltherapie berichtet und für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogen wird.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 04.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7748/2024-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-1078.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7748/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-1078.pdf).
2. Chaganti S, Cwynarski K, Cunningham D, Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. (2022): Primary Analysis of ZUMA-7: A Phase 3 Randomized Trial of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Versus Standard-of-Care (SOC) Therapy in Patients (Pts) With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). *British Journal of Haematology*; 197(SUPPL 1):20-2.
3. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. (2023): Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*; 141(14):1675-84.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2023-B-050-z Lisocabtagen maraleucel. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6692/2023-06-01\\_Informationen-zVT\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-951.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6692/2023-06-01_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2023-B-090-z Axicabtagen-Ciloleucel. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6773/2023-07-01\\_Informationen-zVT\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-890.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6773/2023-07-01_Informationen-zVT_Axicabtagen-Ciloleucel_D-890.pdf).
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2024): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas Version 3.2024. [Zugriff: 04.10.2024]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951). [Zugriff: 10.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09\\_Wortprotokoll\\_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.pdf).
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2024): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Januar 2024. [Zugriff: 10.10.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH. Co. KGaA (2024): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: August 2024 [Zugriff: 04.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Kite Pharma EU (2024): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®); Fachinformation. Stand: Juli 2024 [Zugriff: 04.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

#### 5.4 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	16. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta® Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1078
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. Oktober 2024 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, auf der Website des G-BA unter der Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1078 veröffentlicht.</p> <p>Regeneron nimmt als Zulassungsinhaber von Odronextamab (Ordspano®), einem bispezifischen monoklonalen Antikörper zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien, zur Dossierbewertung des IQWiG (IQWiG-Berichte – Nr. 1858 Version 1.0 vom 24. September 2024) im Folgenden Stellung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA</b></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel für Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, hat der G-BA folgende zVT festgelegt:</p> <p><i>Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- R-GDP</li><li>- R-ICE</li><li>- R-DHAP</li></ul>	<p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.</i></p> <p>Die vom G-BA festgelegte zVT berücksichtigt jedoch nicht vollumfänglich den aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie den aktuellen Therapiestandard in Deutschland, wie sowohl aus der aktuellen deutschen Leitlinie der DGHO mit Stand vom Januar 2024 [1] als auch aus Stellungnahmen klinischer Experten im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Lisocabtagen maraleucel (D-951) im vergleichbaren Anwendungsgebiet deutlich wird [2].</p> <p>In der Zweitlinientherapie galt lange eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit SZT als Standardtherapie. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR-T-Zelltherapien abgelöst [1, 3]. Für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) empfehlen die Leitlinien heute übereinstimmend eine CAR-T-Zelltherapie [1, 3]. Bei Patienten mit Spätrezidiv (≥ 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie), die für eine autologe SZT infrage kommen, stellt die Hochdosistherapie gefolgt von einer autologen SZT weiterhin den Therapiestandard in der zweiten Therapielinie dar [1]. Für nichthochdosisfähige Patienten mit Spätrezidiv und für „<i>frail</i>“<sup>1</sup>, nicht-CAR-T-fähige Patienten in der zweiten</p>	<p>Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der</p>

<sup>1</sup> *Frailty*-Konzept: Laut der S3-Leitlinie soll bei älteren Patienten vor Therapiebeginn eine geriatrische Beurteilung, in der die Patienten als *fit*, *unfit* und *frail* klassifiziert werden, durchgeführt werden.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapielinie stehen verschiedene weniger intensive, nicht kurative Therapieoptionen zur Verfügung [1, 3]</p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht von Regeneron die zVT unter Berücksichtigung des aktuellen Therapiestandards anzupassen und die CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel als zVT-Option zu berücksichtigen.</p>	<p>Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel später für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen und nutzenbewertet. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktionstherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosis-fähigen Erwachsenen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionschemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Die Bestimmung einer CAR-T-Zelltherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen kommt für den vorliegenden Beschluss unter Berücksichtigung des § 6 Absatz 2 Satz 2 SGB V nicht infrage. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE <i>oder</i> R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer <i>oder</i> allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron 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)
	Keine spezifischen Anmerkungen.	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2024): Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951). [Zugriff: 15.10.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09\\_Wortprotokoll\\_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20D-951.pdf).
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, 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: 15.10.2024]. 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).

## 5.5 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	17. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.07.2024 hat auf Grundlage des von der Gilead Sciences GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBl)) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.10.2024 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1858) zur Dossierbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt einen Wirkstoff im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berücksichtigung des Endpunkts *Gesamtüberleben***
- **Einstufung der Effektstärke des Endpunkts *Scheitern des kurativen Therapieansatzes über Ereignisfreies Überleben***

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.</p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 01.10.2024 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Axicabtagen-Ciloleucel veröffentlicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.</p> <p><b>Berücksichtigung des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i></b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung weist das IQWiG darauf hin, dass die Ergebnisse des Endpunkts <i>Gesamtüberleben</i> nicht interpretiert werden können. Diese Einschätzung basiert auf drei Gründen. Zum einen wird ein hohes endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial aufgrund von Unsicherheiten bei der Studiendurchführung, potenziell datengetriebenen Studienprotokolländerungen sowie Abweichungen der prüfärztlichen Bewertung von der zentralen Beurteilung attestiert. Des Weiteren sei „unklar, ob die verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm tatsächlich bereits angezeigt waren“ (1). Zuletzt wird erläutert, dass für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> zwar ein statistisch signifikanter Effekt zum 2. Datenschnitt mit einer Hazard Ratio von 0,73 (95 %-Konfidenzintervall: [0,54; 0,98]) beobachtet wurde, dieser jedoch</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgrund der oberen Konfidenzintervallgrenze nur von geringem Ausmaß sei.</p> <p>In der Onkologie gilt der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> unbestritten als patientenrelevant (2). Auch das IQWiG beschreibt in seinem Rapid Report die Verlängerung des Gesamtüberlebens als herausragendes Therapieziel in der Onkologie (3). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition und der zeitlichen Bekanntheit des Ereignisses (4), wird das Gesamtüberleben grundsätzlich als valide angesehen. Das <i>Gesamtüberleben</i> gilt als der Endpunkt, der am wenigsten anfällig für Verzerrungen ist (5). Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollte der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> deshalb bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass der Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> aufgrund seiner Patientenrelevanz und objektiven Messbarkeit bei der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.</p>	
<p><b>Einstufung der Effektstärke des Endpunkts <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes über Ereignisfreies Überleben</i></b></p> <p>In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wurde der Endpunkt <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> nicht direkt erhoben. Laut IQWiG kann im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch der kombinierte Endpunkt <i>Ereignisfreies Überleben</i> näherungsweise betrachtet werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt zwei neue Operationalisierungen des Endpunkts <i>Ereignisfreies Überleben</i> vor: <i>mEFS1</i> und <i>mEFS2</i>. Beide Operationalisierungen sind hinsichtlich der folgenden Komponenten identisch:</p>	<p><i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i></p> <p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes kann näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen werden.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines kompletten Ansprechens oder partiellen Ansprechens bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines kompletten Ansprechens an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li> </ul> <p>Die Operationalisierungen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“. <i>mEFS1</i> umfasst diesbezüglich die Definition „Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung oder Progression nach Prüfarzt“, während <i>mEFS2</i> die Definition „Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener stabiler Erkrankung nach verblindeter zentraler Beurteilung“ beinhaltet (1). Beide Operationalisierungen werden gemeinsam betrachtet, um Aussagen zum Endpunkt <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> unter Berücksichtigung der Schwächen der jeweiligen Operationalisierung treffen zu können. Folglich werden auch beide gemeinsam zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Das IQWiG leitet für den Endpunkt <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab. Die Novartis Pharma GmbH ist der Auffassung, dass aufgrund der oberen Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Operationalisierung <i>mEFS1</i> auch eine höhere Einstufung der Effektgröße möglich wäre. Der Matrix zur Ausmaßbestimmung für das Relative Risiko des IQWiG</p>	<p>potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zum EFS (primärer Endpunkt der Studie) zwei neue modifizierte Operationalisierungen (<i>mEFS1</i> und <i>mEFS2</i>) dieses Endpunktes vor. Es bestehen bei den ursprünglichen Analysen zum Endpunkt EFS hinsichtlich der Nichtdurchführung einer Stammzelltransplantation nach Induktionstherapie bei Patientinnen und Patienten mit CR oder PR im Vergleichsarm Unsicherheiten. In diesem Zusammenhang bestehen auch bezüglich der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ Unsicherheiten, ob bei einem Teil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms Gründe vorliegen, die nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen.</p> <p>In den beiden post-hoc definierten modifizierten EFS (<i>mEFS1</i> und <i>mEFS2</i>) werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers diese relevanten Unsicherheiten des Endpunkts EFS hinreichend adäquat adressiert.</p> <p>Das <i>mEFS1</i> ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen einer kompletten Remission (complete remission, CR) oder partiellen Remission (partial remission, PR) bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> </ul>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgend, könnte das Relative Risiko von 0,81 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von [0,70; 0,94] auch der Ausmaßkategorie „beträchtlich“ zugeordnet werden (6).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass aufgrund der oberen Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der Operationalisierung <i>mEFS1</i> auch eine höhere Einstufung der Effektgröße des Endpunkts <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes über Ereignisfreies Überleben</i> möglich wäre.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li><li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung (SD) oder PD nach Prüfarzt</li></ul> <p>Das mEFS 2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tod jeglicher Ursache</li><li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li><li>• Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li><li>• Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li><li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung</li></ul> <p>Die beiden Operationalisierungen unterscheiden sich lediglich in der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ (SD oder PD nach Prüfarztin/Prüfarzt vs. vorangegangene SD nach verblindeter zentraler Beurteilung).</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Operationalisierungen des mEFS1 und mEFS2 wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und damit das relative Risiko (RR) als das relevante Effektmaß betrachtet. Die vorgelegten Ereigniszeitanalysen (Hazard Ratio, HR) sind inhärent durch die Endpunktoptimalisierungen verzerrt, da die Komponente „Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50“ nur im Vergleichsarm in</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Auswertung eingeht und ein Scheitern somit deutlich früher als im Interventionsarm erreicht werden kann, sodass das HR im vorliegenden Fall nicht interpretierbar ist.</p> <p>Darüber hinaus ist anzumerken, dass Unsicherheiten hinsichtlich einer Diskrepanz im Vergleichsarm für den Endpunkt EFS in Bezug auf die jeweiligen qualifizierenden Ereignisse zwischen der Beurteilung gemäß Prüferin bzw. Prüfer und verblindeter zentraler Beurteilung bestehen. Diesbezüglich weichen die Bewertungen zum objektiven Ansprechen für 28 (19 %) der Patientinnen und Patienten zu Tag 50 zwischen prüferlicher und zentraler Beurteilung voneinander ab (19 Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen gemäß prüferlicher Beurteilung, aber mit Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung; 9 Patientinnen und Patienten mit Ansprechen gemäß prüferlicher Beurteilung, aber ohne Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung).</p> <p>Somit sind Ereignisse des mEFS1, in welchem das Erreichen einer SD oder PD auf prüferlicher Beurteilung beruhen, mit Unsicherheiten behaftet. Demgegenüber gehen zwar in das mEFS2 ausschließlich Ereignisse ein, die auf verblindeter zentraler Beurteilung beruhen, zu Tag 50 liegt jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten eine zentrale Beurteilung vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer überarbeitete Analysen zum mEFS1 und mEFS2, bezeichnet als mEFS1.1/1.2 und mEFS2.1/2.2, vor.</p> <p>In den Analysen zum mEFS1.1 und mEFS2.1 wurde die Komponente „Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erweitert bis Monat 18. Daraus geht insbesondere hervor, dass 4 Patientinnen und Patienten nach Monat 9 ohne Folgetherapie noch ein CR erreicht haben und somit nicht mehr als Ereignisse in die Auswertung eingehen. Darüber hinaus geht eine Patientin oder ein Patient, welche/r eine Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatte, aber später ohne Beginn einer neuen Therapie ein CR erreichte, ebenfalls nicht mehr als Ereignis in die Analysen ein.</p> <p>In den Analysen zum mEFS1.2 und mEFS2.2 entfernt der pharmazeutische Unternehmer die Komponente „Nichterreichen eines CR oder partiellen Ansprechens (PR) gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm“.</p> <p>Diese nachgereichten Analysen bieten im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten Analysen mEFS1 und mEFS2 in der Gesamtschau keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn und sind aufgrund fehlender Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven darüber hinaus nicht vollständig. Zudem bleiben die Ereigniszeitanalysen inhärent verzerrt, sodass das HR weiterhin nicht interpretierbar ist.</p> <p>Im Ergebnis wird die gemeinsame Betrachtung der Auswertungen mEFS1 und mEFS2 trotz bestehender Unsicherheiten als hinreichend geeignet erachtet, um Aussagen hinsichtlich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes abzuleiten, weshalb diese Auswertungen der Bewertung zugrunde gelegt werden. Auf dieser Grundlage wird ein Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT festgestellt, dessen Ausmaß als geringe Verbesserung gewertet wird.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2024 [Zuletzt aktualisiert 23.01.2024; abgerufen am 08.10.2024]; Abrufbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. 2011.
4. Dodd LE, Korn EL, Freidlin B, Jaffe CC, Rubinstein LV, Dancey J, et al. Blinded independent central review of progression-free survival in phase III clinical trials: important design element or unnecessary expense? J Clin Oncol. 2008;26(22):3791-3796. Epub 2008/08/02.
5. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, et al. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol. 2014;132(1):8-17. Epub 2013/11/19.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2023; abgerufen am 08.10.2024]; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.

## 5.6 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	17.10.2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Oktober 2024 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr.1858) [1]. Der Anlass der Nutzenbewertung war eine Befristung des vorherigen Beschlusses.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist [2].</p> <p>Im Dossier basiert der pharmazeutische Unternehmer (pU) seine Ableitung des Zusatznutzen auf der randomisiert kontrollierten Studie (RCT) ZUMA-7. Diese vergleicht Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der Induktionstherapie (R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin [oder Oxaliplatin]) oder R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin [oder Carboplatin])) nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes gefolgt von einer Hochdosistherapietherapie mit autologer Stammzelltransplantation (HD-ASZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.</p> <p>Insgesamt leitet der pU in seinem Dossier insbesondere auf Grundlage der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kurativen Ansatzes einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p> <p>Das IQWiG sieht für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet hingegen nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Dieser beruht maßgeblich auf den Ergebnissen des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Dabei werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben vom IQWiG nicht zur Bewertung herangezogen und lediglich im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Das IQWiG begründet sein Vorgehen damit, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der ZUMA-7 Studie nicht interpretierbar seien.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die Nichtberücksichtigung der Endpunktes Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	
<p><b>Position von AbbVie:</b></p> <p>Das DLBCL / HGBL ist für die Patientinnen und Patienten eine hochbelastende und lebensbedrohliche Erkrankung. Aus Sicht von AbbVie sollte ein methodischer robuster Endpunkt wie das Gesamtüberleben, selbst wenn die Ergebnisse potenziell hoch verzerrt sind, in der Nutzenbewertung nicht unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung drei Gründe an, warum das Gesamtüberleben nicht interpretierbar sei:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hohes endpunktübergreifendes / endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial,</li><li>• Unsicherheit, ob verabreichte Folgetherapien im Vergleichsarm bereits angezeigt waren,</li></ul>	

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gesamtüberleben zeigt nur einen Effekt von geringem Ausmaß.</li></ul> <p><b>Potenzielle Unsicherheiten zum Endpunkt Gesamtüberleben</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung summiert das IQWiG zum ohnehin hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch beim Gesamtüberleben eine Unsicherheit bzgl. der Indikationsstellung einer Folgetherapie hinzu und schließt den Endpunkt basierend auf dem hohen Verzerrungspotenzial von der Nutzenbewertung aus. Dies ist aus Sicht von AbbVie methodisch nicht nachvollziehbar, denn gemäß IQWiG-Methodik führt eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch nicht automatisch zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung [3]. Stattdessen sollte die potenzielle Verzerrung bei der Diskussion und Einordnung der Ergebnisse berücksichtigt werden.</p> <p>Darüber hinaus hat der pU bereits in seiner Stellungnahme sowie der Anhörung zur vorherigen Nutzenbewertung die Kritikpunkte des IQWiG zum Verzerrungspotenzial sowie zu den Folgetherapien ausgeräumt [4]. Zur Thematik der Folgetherapien haben die medizinischen Fachgesellschaften in der Anhörung bestätigt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die final keine vollständige HD+ASZT bekommen haben durchaus der Realität und den Anteilen in anderen Studien entspricht. Das Vorgehen in der ZUMA-7 Studie entspricht somit dem gängigen Vorgehen in der deutschen Versorgung und sollte nicht als zusätzlich potenziell verzerrende Komponente herangezogen werden.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat unter Berücksichtigung der Stellungnahme und der Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaften in der Anhörung in seinem letzten Beschluss ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt. Entsprechend hat der G-BA in seinem Beschluss zum vorherigen Verfahren die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in seiner Nutzenbewertung berücksichtigt [4].</p> <p>In seinem neuen Dossier geht der pU erneut ausführlich auf die Kritikpunkte des IQWiG ein und legt Auswertungen vor, die eine Einschätzung der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse erlauben. Anhand der vom pU vorgelegten Informationen zu den Folgetherapien zeigt sich, dass im Vergleichsarm die Folgetherapien mehrheitlich chimäre Antigenrezeptor (CAR)T-Zelltherapien waren, die im vorliegenden Anwendungsgebiet sowohl in Zweitlinie als auch Drittlinie mit kurativer Intention eingesetzt werden. Potenzielle Verzerrungen sind daher eher zuungunsten der Intervention zu erwarten, was auch von den medizinischen Fachgesellschaften bestätigt wurde [4]. Dies bedeutet, dass der beobachtete Effekt im Gesamtüberleben eher unterschätzt ist. Die vom pU durchgeführten präspezifizierten Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Dossier bestätigen diese Annahme. Diese Sensitivitätsanalysen lässt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung jedoch unkommentiert.</p> <p><b>Effektausmaß zum Gesamtüberleben</b></p> <p>Das IQWiG argumentiert in seiner Nutzenbewertung, dass vor dem Hintergrund der hohen potenziellen Verzerrung der statistisch signifikante Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Gesamtüberleben (Harzard Ratio 0,73 [0,54; 0,98]; p-Wert = 0,017) insgesamt infrage zu</p>	

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stellen ist, da das Ausmaß des Effektes gemäß IQWiG-Methodik nur gering ist.</p> <p>Auch dieses Vorgehen des IQWiG ist methodisch nicht nachzuvollziehen. Zunächst schließt das IQWiG den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund des hohen Verzerrungspotentials aus der Nutzenbewertung aus, benutzt dann aber gleichzeitig das Ergebnis zum Gesamtüberleben, um die Aussagekraft eben dieses Endpunktes infrage zu stellen.</p> <p>Dabei ist zu beachten, dass der beobachtete Überlebensvorteil von 27 % für die Betroffenen im vorliegenden Anwendungsgebiet höchst relevant ist, was auch seitens der Fachgesellschaften bestätigt wird [4]. Berücksichtigt man weiterhin, dass das Ergebnis zum Gesamtüberleben möglicherweise eine Unterschätzung darstellt und dass es sich beim DLBCL / HGBL um lebensbedrohliche Erkrankungen mit einem hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapien handelt, ist ein Ausschluss des Endpunktes Gesamtüberleben von der Nutzenbewertung aus Sicht von AbbVie methodisch und medizinisch nicht nachvollziehbar.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie begründen die vom IQWiG angeführten potenziellen Verzerrungen sowie Unsicherheiten zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht den Ausschluss dieses Endpunktes von der Nutzenbewertung. Der Endpunkt sollte insbesondere unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V(Ablauf Befristung): Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie). 2024; Available von: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1097/#nutzenbewertung>
2. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Yescarta (Axicabtagen ciloleucel). 2024; Available von: <https://fachinfo.de/fi/detail/022184/yescarta-r>
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. 2023; Available von: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf)
4. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation Nutzenbewertung Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL, HGLB, Zweitlinie). 2023; Available von: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10301/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10301/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_ZD.pdf)

## 5.7 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	21. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta® IQWiG-Bericht – Nr. 1858 Projekt: A24-71 Version: 1.0 Stand: 24.09.2024 Veröffentlichung: 01.10.2024
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V (2024-07-01-D-1078) zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Erstlinien-Chemoimmuntherapie nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind.</li></ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</u></b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Axicabtagen-Ciloleucel hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind die folgende zVT bestimmt:</p> <p>Induktionstherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) oder</li><li>- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder</li><li>- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)</li></ul>	<p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-</p>

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.</p> <p>Gemäß der Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) und der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gelten die platinbasierten Chemoimmuntherapien R-GDP, R-ICE und R-DHAP als ein Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet (1, 2). Daneben haben sich in den vergangenen Jahren darüber hinaus die Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Zell-Therapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen-Maraleucel als weitere wirksame Behandlungsoptionen für das hochdosisfähige Patientenkollektiv, bei einem Frührezidiv innerhalb von 12 Monaten, etabliert und werden sowohl von der DGHO als auch der AWMF empfohlen (1, 2).</p> <p>Entsprechend sollten, neben den klinisch bewährten und auch im Versorgungsalltag weiterhin relevanten Chemoimmuntherapien R-GDP, R-ICE und R-DHAP, ebenfalls CAR-T-Zell-Therapien als zVT-Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt werden.</p>	<p>Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p>

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel später für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen und nutzenbewertet. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem</p>

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktionschemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosis-fähigen Erwachsenen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p>

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionstherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches</p>

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieregime genannt wird, verfügbar. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Die Bestimmung einer CAR-T-Zelltherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen kommt für den vorliegenden Beschluss unter Berücksichtigung des § 6 Absatz 2 Satz 2 SGB V nicht infrage. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6</p>

Stellungnehmer: Beigene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE <i>oder</i> R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer <i>oder</i> allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Beigene

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 Leitlinien Diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom. 2022.
2. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). 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 Version 1.0. 2024.

## 5.8 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2024
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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2024 eine Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen für Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Induktionstherapie mit den Optionen R-GDP, R-ICE und R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></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 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

## 5.9 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	22. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie), Nr. 1858, A24-71, Version 1.0, Stand: 24.09.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></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) oder hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) 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"><li>• DLBCL und HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.</li><li>• rezidiertem oder refraktärem (r/r) DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</li></ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.</li></ul> <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 DLBCL und HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.</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)				
	<p><b><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und ZVT</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1214"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 680 715">Indikation</th> <th data-bbox="680 676 1205 715">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 715 680 975">Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt<sup>b</sup>.</td> <td data-bbox="680 715 1205 975">Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-GDP</li> <li>• R-ICE</li> <li>• R-DHAP</li> </ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation<sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 975 1205 1214"> a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.  c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.  DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid </p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup> .	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-GDP</li> <li>• R-ICE</li> <li>• R-DHAP</li> </ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.	<p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegender Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup> .	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-GDP</li> <li>• R-ICE</li> <li>• R-DHAP</li> </ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel später für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen und nutzenbewertet. Für Lisocabtagen maraleucel wurde in der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt (Beschluss vom 16. November 2023). Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollte.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktionschemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosis-fähigen Erwachsenen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL und HGBL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktionschemotherapie konkret die Therapieregime GDP</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinien wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer Platin-haltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Die Bestimmung einer CAR-T-Zelltherapie entsprechend den Leitlinienempfehlungen kommt für den vorliegenden Beschluss unter Berücksichtigung des § 6 Absatz 2 Satz 2 SGB V nicht infrage. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE <i>oder</i> R-DHAP, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
	<p><b><u>Verfügbare Daten</u></b></p> <p>Es wurden Daten der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-7 (2–7) eingereicht. Es handelt sich um eine noch laufende, multinationale, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, klinische Studie der Phase III zum Vergleich AxiCel gegen Induktion + Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) + allogener oder autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie (einschließlich eines gegen CD20 gerichteten monoklonalen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</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="163 820 275 922">IQWiG Dossier- bewertung S. I.25</p> <p data-bbox="163 1241 275 1343">IQWiG Dossier- bewertung S. I.11</p>	<p data-bbox="327 397 1128 459">Antikörpers (außer bei CD20-negativem Tumor) und einem Anthrazyklin) rezidiert oder gegenüber dieser refraktär war.</p> <p data-bbox="327 483 1189 619">Insgesamt wurden 359 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder in den AxiCel-Arm (N = 180) oder in den Vergleichsarm (Induktion + HDCT + autologe SZT, (VGL-Arm)) (N = 179) randomisiert.</p> <p data-bbox="327 643 1205 1023">In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes erhalten. Dieses Vorgehen ist, zumindest nach heutigem Stand, nicht mehr sachgerecht und stellt eine Limitation der ZUMA-7-Studie dar. In der Versorgung benötigen bis zu 87 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie mit Chemotherapie, Immuntherapie, Radiotherapie oder einer Kombination hiervon (8–10). Dies wird ähnlich in der gültigen deutschen Leitlinie dargestellt (11) und durch das IQWiG ebenfalls kritisiert (IQWiG Dossierbewertung, S. I.25).</p> <p data-bbox="327 1046 1137 1109">Primärer Endpunkt der Studie war das ereignisfreie Überleben („event-free survival“, EFS).</p> <p data-bbox="327 1133 1205 1374">Aufgrund der verabreichten Therapien wäre eine Verblindung der Studie schwierig gewesen, so dass ein offenes Studiendesign gewählt wurde. Ein offenes Studiendesign ist allerdings mit einem erheblichen Verzerrungspotenzial vergesellschaftet (12). Um dieses zu reduzieren, wurden bei der Studie ZUMA-7 Vorkehrungen mittels eines „trial integrity document“ getroffen, um den Zugriff auf die Daten zu regeln. Es hat sich jedoch gezeigt, dass trotzdem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.12; I.42</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 127ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.42ff.</p>	<p>ein Zugriff auf die Daten möglich war, durch Personen, die in der Durchführung der Studie involviert waren, was sowohl die EMA (13) als auch das IQWiG (IQWiG Dossierbewertung I.11) kritisierten.</p> <p>Des Weiteren bestand eine deutliche Diskrepanz zwischen der Beurteilung der Prüfarzte/Prüfärztinnen und der verblindeten zentralen Beurteilung im VGL-Arm (IQWiG Dossierbewertung I.12, I.42), jedoch nicht im Interventionsarm. So könnte der Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von AxiCel beim „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ (s. u.) durch die (partiell) fehlende Verblindung verursacht worden sein.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der Studie ZUMA-7, sieht das IQWiG die Daten zur Mortalität, bzw. EFS als nicht interpretierbar an. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) versuchte diese Bedenken zu adressieren, indem post-hoc zwei Endpunkte für das EFS definiert wurden („post-hoc definiertes modifiziertes EFS 1 und 2“ (mEFS1, mEFS2), s. Modul 4A, S. 127ff. und IQWiG Dossierbewertung S. I.42ff.), welche in dieser Nutzenbewertung verwendet wurden. Diese Endpunkte werden als „Scheitern des kurativen Ansatzes“ definiert.</p> <p>Diese <b>Endpunkte</b> wurden wie folgt operationalisiert:</p> <p><b>mEFS1</b></p> <p>Das mEFS1 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines kompletten Ansprechens („complete response“, CR) oder partiellen Ansprechens („partial response“, PR) bis Tag 50 im VGL-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li> <li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung (SD) oder PD nach Prüfarzt</li> </ul> <p><b>mEFS2</b></p> <p>Das mEFS2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod jeglicher Ursache</li> <li>• Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> <li>• Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)</li> <li>• Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung</li> </ul> <p>Die beiden Operationalisierungen stimmen in vier von fünf Komponenten überein. Lediglich in der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ unterscheiden sich mEFS1 und mEFS2 (SD oder PD nach Prüfarzt vs. vorangegangene SD nach verblindeter zentraler Beurteilung).</p> <p>Die Auffassung des IQWiG zum Gesamtüberleben („overall survival“, OS) wird, trotz Einschränkungen der Datenqualität, nicht von der AkdÄ geteilt. Die teilweise verfrühte Beurteilung eines Therapieversagens im VGL-Arm wirkt sich auf den EFS-Unterschied aus, nicht zwangsläufig jedoch auf den OS-Unterschied.</p> <p>Die Ergebnisse für Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden vom IQWiG aufgrund der massiv unterschiedlichen Datenbasis (sehr rascher Rückgang der Daten im VGL-Arm) als nicht bewertbar eingestuft. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.</p> <p>Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (UE) wird vom pU – und auch vom IQWiG – auch die Operationalisierung „Zeit bis zum ersten Ereignis“ angewendet. Aus klinischer Sicht ist diese Operationalisierung nicht hilfreich. Patientenrelevant sind die kumulativen Inzidenzen (vor allem da Toxizitäten bei einzelnen</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 mehrfach auftreten können), der Schweregrad und die Dauer der UE, und ob diese zum Therapieabbruch führten, und der Fokus der statistischen Auswertung und Bewertung sollte auch hier liegen. Deshalb werden in dieser Stellungnahme nur die gemeldeten Ereignisraten bewertet.</p> <p>Im Folgenden werden kurz einige der Ergebnisse dargestellt.</p> <p><b>Mortalität: OS</b></p> <p>Mediane Ereigniszeit in Monaten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm nicht erreicht (n. e.) vs. VGL-Arm 31,1 (p = 0,0168)</li> </ul> <p><b>mEFS1, „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“</b></p> <p>Ereignisrate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 60 % (108/180) vs. VGL-Arm 74 % (133/179) (p = 0,004)</li> </ul> <p><b>mEFS2, „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“</b></p> <p>Ereignisrate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 59 % (106/180) vs. VGL-Arm 70 % (125/179) (p = 0,033)</li> </ul> <p><b>UE</b></p> <p>Ereignisraten (hier ist allerdings in Rechnung zu stellen, dass nur eine Minderheit der Patientinnen und Patienten im VGL-Arm eine Transplantation erhalten hat)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 60 % (106/178) vs. VGL-Arm 45 % (75/168)</li> </ul> <p><u>Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad ≥ 3)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 92 % (164/178) vs. VGL-Arm 83 % (139/168)</li> </ul> <p><u>Schwere Infektionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 21 % (37/178) vs. VGL-Arm 12 % (20/168)</li> </ul> <p><u>Schwere neurologische Toxizität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 23 % (41/178) vs. VGL-Arm 9 % (15/168)</li> </ul> <p><u>Neutropenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 42 % (74/178) vs. VGL-Arm 17 % (28/168)</li> </ul> <p><u>Husten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 26 % (47/178) vs. VGL-Arm 11 % (18/168)</li> </ul> <p><u>Hypoxie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AxiCel-Arm 21 % (38/178) vs. VGL-Arm 8 % (13/168)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung Tabelle 12 S. I.34</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Insgesamt gestaltet sich die Bewertung des Zusatznutzens für AxiCel in dieser Indikation auf Basis der verfügbaren Daten sehr schwierig. Die Mängel der Studie ZUMA-7 und der eingereichten Daten sind erheblich, was lediglich einen Anhaltspunkt als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zulässt. Eine vorsichtige Interpretation der Daten wäre, dass ein Zusatznutzen bezüglich des „Scheiterns des kurativen Ansatzes“ vorhanden ist. Allerdings kann das Ausmaß dieses Zusatznutzens mit den verfügbaren Daten nicht quantifiziert werden.</p> <p>Wie vom IQWiG ausführlich beschrieben wurde möglicherweise aufgrund der lokalen Bewertung zu häufig ein Therapieversagen im VGL-Arm festgestellt und somit vorzeitig eine Therapieumstellung eingeleitet. Ein großer Teil der Patienten im VGL-Arm erhielt dann eine CD19-CAR-T-Zelltherapie. Bei den vorschnell umgestellten Patienten würde dies einer additiven Therapie in der zweiten Linie entsprechen. Dies führt zu einem erheblichen Verzerrungspotenzial zugunsten des EFS-Unterschieds und zu Ungunsten des OS-Unterschieds.</p> <p>Es erhielten 99 von 179 Patientinnen und Patienten des VGL-Arms eine nachfolgende autologe CD19-CAR-T-Zelltherapie (55 %) und nur 12 von 180 Patientinnen und Patienten (7 %) des AxiCel-Arms (IQWiG Dossierbewertung, Tabelle 12, S. I.34), die jeweils im Studienprotokoll nicht präspezifiziert waren. Diese hätten eigentlich als Subgruppe separat analysiert werden müssen, da sie de facto einen „Cross-over“ darstellen. In der Originalpublikation</p>	<p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie ZUMA-7 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p> <p>Da die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, ist das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes grundsätzlich patientenrelevant. Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Diesbezüglich werden der Bewertung die post-hoc definierten Auswertungen zum EFS (mEFS1 und mEFS2) zugrunde gelegt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte sowie des</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(5) wird dies nur kurz thematisiert; im Supplementary Appendix dieser Arbeit werden zwei weitere Analysen präsentiert, wobei die Analyse mit dem „rank preserving structural failure time model“ eine signifikante Hazard Ratio bezüglich des OS von 0,580 (95 % Konfidenzintervall: 0,416–0,809) zeigt (14). Dies weist zusätzlich zu den vom IQWiG genannten Gesichtspunkten auf eine Verzerrung der Ergebnisse hin.</p> <p>Der häufige Einsatz von CAR-T-Zelltherapien im VGL-Arm (unabhängig davon, ob vorschnell oder bei definitivem Therapieversagen) führt praktisch zu einer Analyse „CAR-T früh vs. CAR-T später“ im Verlauf, anstatt von „ja vs. nein“ und reduziert eher einen potenziellen Vorteil des Interventionsarms in Bezug auf die Mortalität. Ein Effekt in der entgegengesetzten Richtung (Unterschied der Mortalität wäre ohne CAR-T Einsatz im VGL-Arm kleiner), ist medizinisch kaum plausibel. Somit ist ein Vorteil für das OS anzunehmen, auch wenn eine saubere Quantifizierung angesichts der vom IQWiG korrekt beschriebenen Probleme der Studiendurchführung nicht möglich ist.</p> <p>Weiterhin muss die erhebliche Toxizität der CAR-T-Zelltherapien berücksichtigt werden. Als seltene bedrohliche Nebenwirkung wurde kürzlich zusätzlich die Entstehung einer T-Zell Neoplasie beschrieben (15, 16).</p> <p>Aus diesen Gründen besteht aus Sicht der AkdÄ für AxiCel in der vorhandenen Indikation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>hohen differentiellen Anteils an in der Auswertung fehlender Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Axicabtagen-Ciloleucel.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, bei Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen, ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase-III-Studie ZUMA-7. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es besteht eine Unsicherheit bezogen auf die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ beim Endpunkt EFS, die sich verzerrend auf das Gesamtüberleben auswirken kann.</p> <p>Für den Endpunkt mEFS bestehen Unsicherheiten hinsichtlich einer Diskrepanz im Vergleichsarm in Bezug auf die jeweiligen qualifizierenden Ereignisse zwischen der prüfärztlichen und der verblindeten zentralen Beurteilung.</p> <p>Weitere Limitationen ergeben sich daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, erhoben mit EORTC QLQ-C30, sowie Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ empfiehlt die Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für AxiCel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literatur

1. Gilead Science GmbH. Fachinformation "Yescarta 0,4 – 2x10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion"; Oktober 2022.
2. Ghobadi A, Munoz J, Westin JR, Locke FL, Miklos DB, Rapoport AP et al. Outcomes of subsequent antilymphoma therapies after second-line axicabtagene ciloleucel or standard of care in ZUMA-7. *Blood Adv* 2024; 8(11):2982–90. doi: 10.1182/bloodadvances.2023011532.
3. Locke FL, Filosto S, Chou J, Vardhanabhuti S, Perbost R, Dreger P et al. Impact of tumor microenvironment on efficacy of anti-CD19 CAR T cell therapy or chemotherapy and transplant in large B cell lymphoma. *Nat Med* 2024; 30(2):507–18. doi: 10.1038/s41591-023-02754-1.
4. Locke FL, Oluwole OO, Kuruvilla J, Thieblemont C, Morschhauser F, Salles G et al. Axicabtagene ciloleucel vs standard of care in second-line large B-cell lymphoma: outcomes by metabolic tumor volume. *Blood* 2024; 143(24):2464–73. doi: 10.1182/blood.2023021620.
5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large b-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
6. 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.
7. Kersten MJ, Qiao Y, Shah R, Solem C, Snider JT, To C et al. Quality-Adjusted time without symptoms or toxicity: analysis of axicabtagene ciloleucel versus standard of care in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023; 29(5):335.e1-335.e8. doi: 10.1016/j.jtct.2023.01.008.
8. Thieblemont C, Borchmann P. Bridging Chemotherapy: Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma: To bridge or not to bridge in relapsed and refractory (R/R) aggressive B-cell lymphoma? In: *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. 119-112.
9. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D'Aveni-Piney M et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(22):5607–15. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003001.
10. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium. *JCO* 2020; 38(27):3119–28. doi: 10.1200/JCO.19.02104.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Leitlinie Diagnostik und Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten: [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) (letzter Zugriff: 11. Oktober 2024). Langversion 1.0., AWMF-Registernummer: 018/038OL, Stand: Oktober; 2022.

12. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
13. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel) - Assessment Report. Amsterdam; 15.9.2022. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
14. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large b-cell lymphoma (Supplement). *N Engl J Med* 2022; 386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
15. Schwere Nebenwirkungen nach Gentherapie mit CAR-T-Zellen [CME]. *Der Arzneimittelbrief (AMB)* 2024; 58, S. 22(3).
16. Kobbe G, Brüggemann M, Baermann B-N, Wiegand L, Trautmann H, Yousefian S et al. Aggressive lymphoma after CD19 CAR T-cell therapy. *N Engl J Med* 2024; 391(13):1217–26. doi: 10.1056/NEJMoa2402730.

## 5.10 Stellungnahme der DAG-HSZT / DGHO / GLA

Datum	15. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen Ciloleucel (Nutzenbewertung IQWiG vom 24.09.2024)
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT / DGHO / GLA</i>
Beteiligte Autoren	<i>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. Bernhard Wörmann (DGHO)</i>

## 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><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung vom 24.09.2024 (Nr. 1858) festgestellt, dass sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) zur Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome (DLBCL, HGBCL) in der zweiten Therapielinie für Transplantations-geeignete Patienten* ergibt. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 01.10.2024 eröffnet. Basis der Nutzenbewertung ist die randomisierte Phase-III-Studie ZUMA-7, in der Axicel mit dem bisherigen Standard Platin-haltige Salvagetherapie mit konsolidierender Hochdosismotherapie und autologer Stammzelltransplantation (autoHCT) verglichen wird. Das IQWiG-Gutachten kommt zu dem Urteil, dass sich aus der publizierten bzw. vom pU vorgelegte Evidenz aus ZUMA-7 lediglich zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer Axicel-Therapie in der hier zu prüfenden Indikation ergibt, während insbesondere zum Endpunkt Gesamtüberleben sich kein Zusatznutzen belegen ließe.</p> <p><b>Demgegenüber sehen wir auf der verfügbaren Datenbasis unverändert relevanten Zusatznutzen von Axicel in der Zweitlinientherapie von Pat. mit großzelligem B-Zell Lymphom, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, sowohl hinsichtlich Mortalität als auch Morbidität.</b></p> <p><i>Begründung:</i> Die zur Aberkennung eines Zusatznutzens hinsichtlich des <i>Gesamtüberlebens</i> als wichtigstem patientenrelevanten Endpunkt in ZUMA-7 angeführten Argumente erscheinen teils konstruiert, teils stark überbewertet. So dürften sich die aus Diskrepanzen zwischen zentraler und prüfärztlicher Ansprechbeurteilung resultierenden Verzerrungen allenfalls marginal und dann eher zuungunsten des Prüfarms auswirken. Darüber hinaus ist für die sachgerechte Beurteilung des Ausmaßes des Überlebensvorteils des Prüfarms die Hazard ratio selbst und nicht die obere Konfidenzintervallgrenze zugrunde zu legen. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Verwendung von CART-Therapien im Rahmen der Folgetherapien im Vergleichsarm mit einem signifikanten Überlebensvorteil verknüpft war, so dass die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

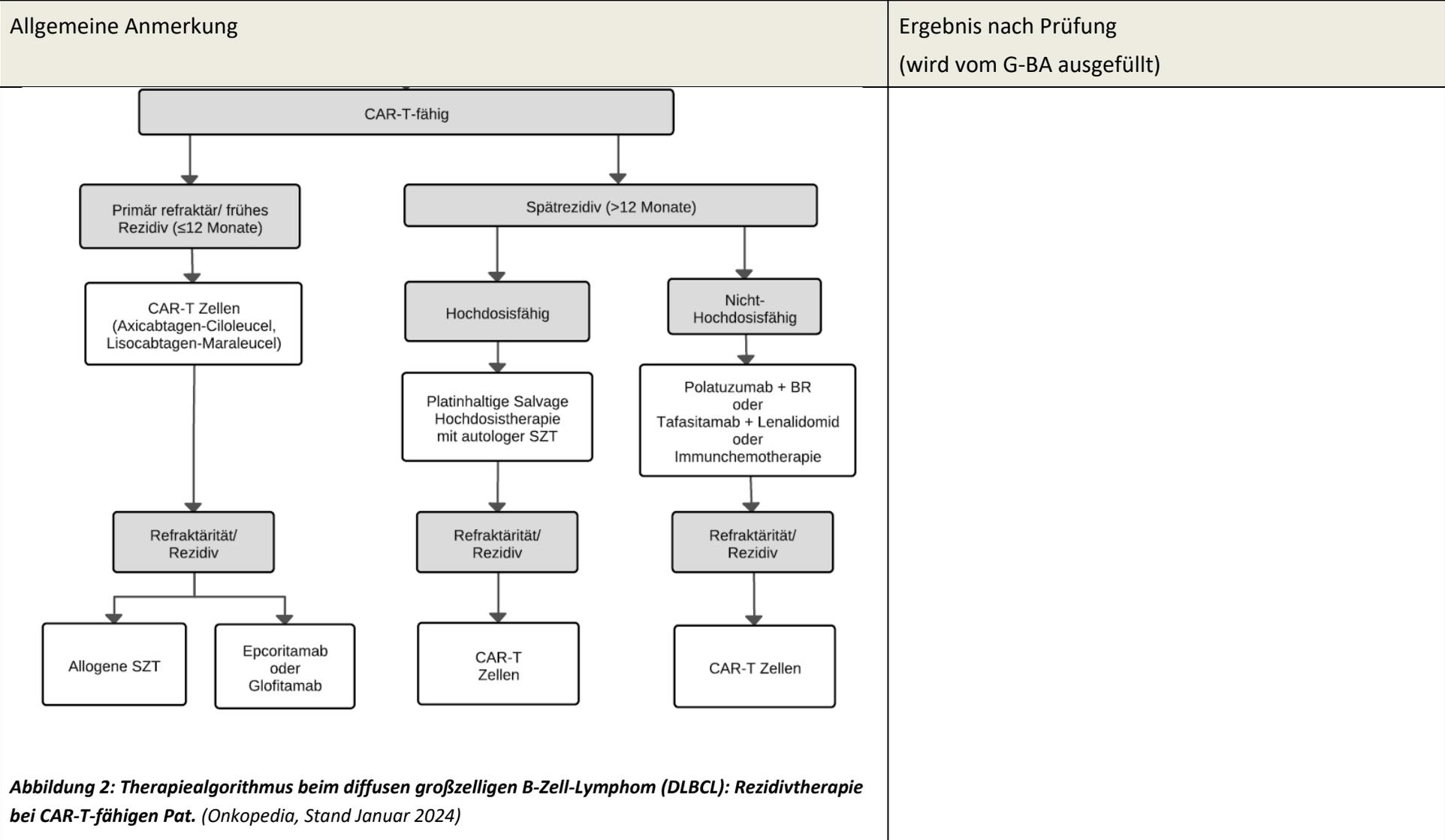
Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abschwächung des Überlebensvorteils im Vergleich zum PFS-Vorteil im Prüfarm offenbar zumindest teilweise auf die Verwendung von CART-Therapien als Rezidivbehandlung im Vergleichsarm zurückzuführen ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zum Endpunkt <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> erscheint das progressionsfreie Überleben besser geeignet als der verzerrungsanfällige Endpunkt EFS und seine artifiziellen Derivate mEFS1 und mEFS2.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p><b>2. Einleitung: Grundlagen</b></p> <p>Hierzu verweisen wir auf unsere Darstellung in unserer ursprünglichen Stellungnahme vom 15.10.2024.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</b></p> <p>Nach R-CHOP-basierter Standard-Primärtherapie muss im Mittel bei etwa 35-40% der Patienten* mit einem Therapieversagen gerechnet werden <sup>1;2</sup>, welches sich in etwa 75% 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% <sup>3;4</sup>. Als Standardzweitlinientherapie des LBCL galt bei geeigneten Patienten* unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (&lt;50% der Primärtherapieversager) eine platinhaltige Chemoimmuntherapie gefolgt - bei Therapieansprechen - von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) <sup>5;6</sup>. Aufgrund des in der Hochrisikorezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten* tatsächlich durchgeführt werden <sup>4;7</sup>. Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten* mit einem Rückfall gerechnet werden <sup>4;8</sup>.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer Kuration zugeführt werden konnten.</p> <p>Patienten*, die auf eine intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategie 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* (&lt;65-70 Jahre).</p> <p>Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim primär refraktären bzw. früh rezidivierten LBCL kein etablierter Standard mit gesicherter kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner HCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab-Vedotin oder Tafasitamab-Dauertherapie bzw. den bispezifischen Antikörpern Glofitamab und Epcoritamab auch für diese Modalitäten für einen begrenzten Anteil der behandelten Patienten* kuratives Potenzial<sup>9-12,17</sup>. Für Polatuzumab-Vedotin und Tafasitamab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden<sup>13-17</sup>. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich beim LBCL bei primärem frühem Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien für die überwiegende Mehrzahl der Patienten um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt<sup>18</sup> (<b>Abbildung 1</b>).</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)



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 früh rezidiviertem/refraktärem LBCL in zweiter Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben Lisocabtagen Maraleucel (Lisocel) ist das Axicabtagen Ciloleucel (Axicel). Beide Produkte haben sich in randomisierten Phase-3-Studien (TRANSFORM bzw. ZUMA-7) mit dem primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) bei Patienten mit Hochrisikorezidiv eines LBCL dem bisherigen Standard einer Platin-haltigen Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT signifikant und deutlich (Hazard ratio (HR) jeweils &lt;0,5) überlegen gezeigt<sup>19-22</sup>. Für Axicel konnte mittlerweile nach 4-jähriger Nachbeobachtungszeit in der ZUMA-7-Studie auch ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt werden (HR 0,73, 95%CI 0,54-0,98)<sup>22</sup>.</p> <p>Bemerkenswert ist, dass in beiden RCTs in den CART-Armen jenseits der 18. Monats nach CART-Infusion Rezidivereignisse allenfalls noch sporadisch auftreten<sup>20,22</sup>, so dass ein substanzieller Teil (ca. 40%) langfristig krankheitsfrei bleibt. Die hier zu beobachtende Plateaubildung in den Überlebenskurven entspricht somit dem aus klinischen Studien und Real-World-Analysen zur CART-Therapie beim LBCL jenseits der zweiten Therapielinie bekannten Muster und bestätigt das kurative Potenzial der CD19-gerichteten CART-Therapie bei dieser Entität.</p> <p>Im Gegensatz zu weiter fortgeschrittenen Therapiesituationen konnten prognostische Faktoren für den CART-Erfolg in der LBCL-Zweitlinientherapie bisher nicht herausgearbeitet werden. Insbesondere für die üblicherweise bedeutsamen Risikofaktoren Tumormasse, Tumoraktivität und Patientenalter lassen sich im CART-Arm der ZUMA-7-Studie keine nachteiligen Effekte zeigen<sup>23</sup>.</p> <p>Studiendaten aus der zweiten und aus späteren Therapielinien lassen vermuten, dass Lisocel eine vergleichbare Wirksamkeit wie Axicel bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil aufweist<sup>24</sup>.</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. 35 - I.24 - ff.	<p><b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b></p> <p><b>I 3.2 Studiencharakteristika</b></p> <p><b>Limitationen der Studie: Potenziell datengetriebene Änderungen des Studienprotokolls</b></p> <p>Im aktuellen IQWiG-Gutachten wird wie im Vorgutachten spekuliert, dass die Änderungen an notwendiger Ereigniszahl und Nachbeobachtungsdauer für die primäre EFS-Analyse mangels klar definierter Trennung zwischen Studienmonitoring und Studiendurchführung datengetrieben gewesen sein könnten. Ähnliches gilt für das Gesamtüberleben, indem eine zeitliche Komponente als Analyseauslöser eingeführt wurde. Das dadurch entstehende Verzerrungspotenzial wird als relevante Limitation der Studie bewertet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Das durch die beschriebenen Mechanismen begründete Verzerrungspotenzial mag vorhanden sein. Auslöser der Protokolländerungen könnte die Erkenntnis gewesen sein, dass die gewählte erforderliche Dauer der Nachbeobachtung für das Auftreten von 270 EFS-Ereignissen zu kurz war, 250 Ereignisse aber auf jeden Fall ausreichen sollten, die für den Prüfarm postulierte EFS-Verlängerung um 50% aufzuzeigen. So war es dann ja auch. Selbst wenn man durch die Vorverlegung der Analyse des primären Endpunktes EFS in der Primäranalyse eine potenzielle Überschätzung des Prüfarmvorteils unterstellt, zeigen die Verlaufsanalysen der für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stehenden Endpunkte PFS und EFS, dass sich die Hazard Ratios (HR) nur marginal zuungunsten des Prüfarmes</p>	<p><i>Zur Durchführung der Studie ZUMA-7</i></p> <p>Im European Public Assessment Report (EPAR) für Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) daraufhin, dass im Studienverlauf nicht sichergestellt war, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren, wodurch die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 von der EMA jedoch nicht in Frage gestellt wird<sup>1</sup>. Vom IQWiG wurde diesbezüglich ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial festgestellt. Somit sei nicht sichergestellt, dass die Protokolländerungen in Amendment 5, mit der die Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse und für die erste OS-Analyse von 140 auf 110 Todesfälle reduziert wurden ohne Kenntnis der Daten vorgenommen worden war. Der pharmazeutische Unternehmer erläutert dazu, dass die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme</p>

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 19.11.2024]. [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

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>verschieben, und somit der Vorteil des Prüfarms über den gesamten beobachteten Verlauf stabil ist <sup>21,22</sup>.</p> <p>Auch der HR hinsichtlich Gesamtüberleben war in Primäranalyse des primären Endpunkts und der Primäranalyse Gesamtüberleben exakt derselbe, nur dass durch die längere Nachbeobachtungszeit ein engeres Konfidenzintervall und somit Signifikanz (5%-Level) erreicht wurde (HR jeweils 0,73; 95%CI 0,53-1,01 bzw. 0,54-0,98) <sup>21,22</sup>.</p> <p>Folglich ist festzuhalten, dass das beschriebene Verzerrungspotenzial zwar gegeben gewesen sein mag, jedoch nur Auswertzeitpunkte, nicht aber Änderungen der Prüfintervention betraf. Da die Armunterschiede jedoch über die gesamte Nachbeobachtung stabil waren, ist eine Aussageverzerrung durch Verschiebung der Auswertzeitpunkte nicht vorhanden, <b>und das postulierte Verzerrungspotenzial inhaltlich bedeutungslos.</b></p> <p><b>Limitationen der Studie: Abweichungen zwischen Beurteilung gemäß Prüffärztin /-arzt und der zentralen verblindeten Beurteilung</b></p> <p>Im Vergleichsarm kam es zu einer nennenswerten Abweichung zwischen zentraler und peripherer Ansprechbeurteilung: Für 28 (19 %) der Patienten, für die zu Tag 50 sowohl eine Bewertung gemäß Prüffärztin /-arzt als auch gemäß zentraler Beurteilung vorlag, weichen die Bewertungen voneinander ab (19 Patienten ohne objektives Ansprechen gemäß peripherer, aber Ansprechen gemäß zentraler Beurteilung; 9 Patienten mit objektivem Ansprechen gemäß peripherer, nicht aber gemäß zentraler Beurteilung). Dies wird im IQWiG-Gutachten als systematische Verzerrung eingestuft.</p>	<p>begründet wurde. Diese Erklärung erscheint plausibel. Es zeigte sich, dass zwischen der primären EFS-Analyse (1. Datenschnitt) und dem 2. Datenschnitt nur noch sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Für die vorliegende Bewertung wird die vom IQWiG beschriebene Unsicherheit zwar einbezogen, es wird jedoch allein darauf basierend kein hohes Verzerrungspotential übergreifend für alle Studienendpunkte abgeleitet.</p> <p>Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 nur die Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Axicabtagen-Ciloleucel Infusion erlaubt. Dieses Vorgehen in der Studie ZUMA-7 wird für die Nutzenbewertung vor dem Hintergrund der Ausführungen der klinischen Stellungnehmer hierzu als akzeptabel erachtet. Die Kliniker haben in ihren Stellungnahmen erläutert, dass die Beantwortung der Frage der Brückentherapie, insbesondere in der Zweitlinientherapie, nicht abschließend geklärt sei. Die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht auf Evidenz und bezieht sich ausschließlich auf die Drittlinientherapie. Auch die mittlerweile vorliegende Evidenz für die Zweitlinie aus den Studien ZUMA-7, TRANSFORM und BELINDA kann keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie schlüssig belegen. Es ergibt sich keine erhöhte Unsicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kommentar:</i> Die beschriebene Beurteilungsdiskrepanz führt in der Tat zwangsläufig zu einer gewissen Verzerrung des primären Endpunkts EFS, in der Summe wahrscheinlich zuungunsten des Vergleichsarms. Da die zentrale Ansprechbeurteilung sich ausschließlich auf bildgebungsgestützte, nicht jedoch klinische oder serologische Ansprechkriterien bezog, die beim LBCL eine größere Rolle spielen, bleibt jedoch ungewiss, ob die zentrale Ansprechbeurteilung hier tatsächlich exakter die biologische/klinische Realität widerspiegelt als die periphere. Auch daher kann die Auswirkung der Beurteilungsdiskrepanz auf den Endpunkt Gesamtüberleben nur schwer abgeschätzt werden, zumal 7 Patienten im Vergleichsarm trotz Ausscheidens vor autoHSZT im weiteren Verlauf dennoch eine autoHSZT erhielten <sup>25</sup>. Da außerdem die Einschätzung als Nicht-Response die entsprechenden Patienten schneller einer Drittlinien-CART-Therapie zugeführt haben mag (insgesamt erhielten 127 Patienten nach Ausscheiden aus dem Vergleichsarm eine solche <sup>25</sup>), dürfte das Risiko eines falsch positiven Effekts dieser Verzerrung auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu vernachlässigen sein.</p> <p><b>Limitationen: Brückentherapien</b></p> <p>Im IQWiG-Gutachten wird erneut die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in ZUMA-7 unter Verweis auf eine Soll-Empfehlung der AWMF-S3-Leitlinie von 2022 als nicht sachgerecht und den Versorgungskontext nur unzureichend abbildend erachtet. Dies wird als relevante Limitation der Studie bewertet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Hier möchten wir zunächst auf unseren Kommentar zum Vorgutachten verweisen. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass sich die CART-Therapie sowohl in Deutschland als auch international mittlerweile als Standard-Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit LBCL mit frühem Therapieversagen etabliert hat. Obwohl harte klinische Evidenz aussteht, besteht</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>Expertenkonsens, dass eine patientenindividuelle Brückentherapie die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Zweitlinien-CART-Therapie erhöht <sup>26</sup>. Wenn diese im ZUMA-7-Prüfarm aber nicht erlaubt war (Kortikoide als Monotherapie haben in dieser Indikation nur eine sehr limitierte Wirkung), dürfte dies demnach eher zu einer Verschlechterung der Behandlungsergebnisse im Prüfarm geführt haben, so dass diese postulierte Verzerrung folgerichtig <b>zu einer <i>Unterschätzung des Zusatznutzens von Axicel</i> führen dürfte.</b></p> <p><b>Limitationen: Geplante Dauer der Nachbeobachtung</b></p> <p>Das IQWiG kommt zum Schluss, dass nicht nur die Endpunkte Gesamtüberleben und EFS für 15 Jahre sowie therapietypische Komplikationen einschließlich Zweitmalignome für 15 Jahre oder Krankheitsprogress nachverfolgt werden sollten, sondern zusätzlich auch alle anderen Nebenwirkungen sowie die Lebensqualität für 15 Jahre beobachtet werden müssten. Und dies, wenn wir das Gutachten hier richtig interpretieren, unabhängig vom Auftreten einer Krankheitsprogression.</p> <p><i>Kommentar:</i> Mit 15 Jahren geht die Nachbeobachtung in der ZUMA-7-Studie weit über das übliche Maß hinaus. Das Monitoring der Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte einschließlich Zweitneoplasien erscheint aufgrund der Neuartigkeit dieser Gentherapie gerechtfertigt. Eine jahrelange Überwachung hinsichtlich sonstiger Nebenwirkungen und Lebensqualität wäre allerdings mit einem exorbitanten Zusatzaufwand für Sponsor, aber vor allem für die Prüfbüros und die Patienten* verbunden. Dies für einen nur geringen zu erwartenden Gewinn valider neuer Erkenntnisse, denn auf lange Sicht dürfte es zunehmend schwieriger werden, Axicel-bedingte Folgeerscheinungen von denen durch andere Einflussgrößen wie Vortherapie und Alterung verursachten Affektionen zu unterscheiden, insbesondere wenn auch Patienten* mit Progressionsereignis einbezogen werden sollten.</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>Weitergehende Nebenwirkungen werden darüber hinaus ohne hin von den von FDA und EMA angeordneten Post-Authorization Safety Studies (PASS) an jeweils 1500 mit kommerziellem Axicel behandelten Patienten* erfasst.</p> <p>Zusammengefasst halten wir die Nachbeobachtungsdauer für die entscheidenden Endpunkte für überdurchschnittlich gut. Eine Ausdehnung auf weniger relevante Endpunkte erscheint durch den zu erwartenden Nutzen in keiner Weise gerechtfertigt und realitätsfern. <b>Die Nachbeobachtungsdauer in der ZUMA-7-Studie stellt eher ein Qualitätsmerkmal als einen Qualitätsmangel dar.</b></p> <p><b>Limitationen: Folgetherapien</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten* des Vergleichsarms Folgetherapien gegeben wurden, obwohl das Scheitern des kurativen Ansatzes noch nicht gesichert war. Dies betraf 16 von 63 Patienten* (25 %), die als qualifizierendes EFS-Ereignis eine neue Lymphomtherapie gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatten, sowie die bereits beschriebenen 19 Patienten*, bei denen abweichend von der prüfärztlichen Beurteilung in der zentralen Beurteilung kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes festgestellt wurde. Dies könnte zu einer nicht indizierten Zweitlinien-CART-Therapie bei diesen Patienten* geführt haben, mit unklaren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.</p> <p><i>Kommentar:</i> Wie bereits oben und im Vorkommentar detailliert ausgeführt, können sich Krankheitsprogressen bzw. Therapieversagen auch klinisch bzw. serologisch bemerkbar machen, ohne dass es unmittelbar in der Bildgebung sichtbar wird. Hinzu kommen Patienten*, die im Interventionsarm zwar ein Ansprechen erreicht haben, aber aufgrund von Toxizitäten der Induktionstherapie oder anderer Komplikationen nicht mehr transplantationsfähig</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>erscheinen und deswegen trotz Ansprechens nicht transplantiert werden. Dennoch benötigen auch diese Patienten* eine Konsolidierung durch ein zelltherapeutisches Verfahren oder im Verlauf eine erneute Rezidivtherapie. Die Ergebnisse der TRANSFORM-Studie deuten im Übrigen nicht darauf hin, dass eine konsolidierende CART-Therapie bei Ansprechern schlechtere Resultate liefert als eine autoHSZT<sup>20</sup>. Insofern dürfte das Verzerrungspotenzial durch die besagten Protokollabweichungen im Vergleichsarm nicht so hoch sein, wie es auf den ersten Blick den Anschein hat, und hinsichtlich des Gesamtüberlebens eher zur Überschätzung der Wirksamkeit des Vergleichsarms führen.</p> <p><b>Limitationen: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial</b></p> <p>Das IQWiG schätzt zusammenfassend das Verzerrungspotenzial für alle Datenschnitte und Endpunkte als hoch ein.</p> <p><i>Kommentar:</i> Wir können hier dem IQWiG nur in Bezug auf die Diskrepanzen zwischen zentraler und prüfärztlicher Ansprechbeurteilung folgen, die hinsichtlich des primären Endpunktes EFS nach zentralem Review naturgemäß zu einer gewissen Verzerrung zugunsten des Prüfarms führen können. <b>Alle anderen festgestellten vermeintlichen Verzerrungen dürften insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben nur eine bestenfalls marginale Bedeutung haben oder den Vergleich zuungunsten des Prüfarms beeinflussen.</b></p> <p><b>Limitationen: Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Aus klinischer Sicht der Anwender erscheint das in der Studie gewählte Vorgehen in Prüf- und Vergleichsarm voll auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</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. 50 - I.39 - ff.	<p><b>I 4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen: Eingeschlossene Endpunkte</b></p> <p><b><i>Gesamtüberleben ist nicht interpretierbar</i></b></p> <p>Diese Feststellung wird im IQWiG-Gutachten durch das postulierte Verzerrungspotenzial, einen möglichen Effekt noch nicht indizierter Folgetherapien und das geringe Ausmaß des OS-Vorteils im Prüfarm begründet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Zum Verzerrungspotenzial einschließlich dem durch noch nicht indizierte Folgetherapien verursachten verweisen wir auf unsere Ausführungen im vorangegangenen Abschnitt, die aufzeigen, dass mögliche Verzerrungen insbesondere im Hinblick auf diesen Endpunkt – wenn überhaupt – eher zu einer Unterschätzung des Nutzens des Prüfarmes führen dürften. In der Tat liegt das 2-Jahres-Gesamtüberleben des Vergleichsarms in ZUMA-7 eher oberhalb publizierter Werte aus anderen prospektiven Studien <sup>4</sup>.</p> <p><b>Zur Abschätzung des Ausmaßes der mutmaßlichen Verbesserung darf nicht die obere Konfidenzintervallgrenze, sondern muss der Wert des HR (0,73 entsprechend einer Risikoreduktion von 27%) herangezogen werden.</b> Andernfalls würde man den Überlebensvorteil mit 97%iger Wahrscheinlichkeit unterschätzen. Das vom IQWiG hier praktizierte Vorgehen widerspricht allen internationalen Standards und wurde von ihm selbst bei der Bewertung von mEFS1/2 ebenfalls nicht angewendet, denn auf einer solchen Basis wäre auch zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes kein Zusatznutzen zu konstatieren.</p> <p>Dies vorausgeschickt, ist festzuhalten, dass ein linienspezifischer Überlebensvorteil beim DLBCL von 27% durch eine neue Salvageoption gegenüber dem bisherigen Standard in einem RCT weder aus Sicht der Patienten* noch aus Sicht der Behandler als gering zu bezeichnen,</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ZUMA-7 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</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>sondern überaus bemerkenswert ist und in dem Ausmaß seit der PARMA-Studie (1995) nicht mehr erreicht wurde <sup>27</sup>, selbst wenn die Annahmen zum Verzerrungspotenzial stichhaltig wären. <b>Und umso mehr, als 100 Patienten im Vergleichsarm im Rahmen der Folgetherapien autologe CART-Zellen (überwiegend Axicel) erhielten, was mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert war (HR 0,33;95%KI 0.16-0.68) <sup>25</sup>.</b></p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>Hierzu verweisen wir auf unsere Ausführungen im Vorgutachten, aus denen sich Anhaltspunkte für von der besseren Krankheitskontrolle unabhängige positive Effekte auf die Lebensqualität, keinesfalls aber Anhaltspunkte für eine schlechtere Lebensqualität nach Axicel ergeben. Zusätzlich sei angemerkt, dass im vorgegebenen Setting einer kurzfristig lebensbedrohlichen Erkrankung dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein wesentliches geringeres Gewicht zukommt, was bei der Gesamtbeurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Studie ZUMA-7 anhand der Funktionskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben.</p> <p>Es wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
S. 58 - I.47 - ff.	<p><b>I 4.3 Ergebnisse</b></p> <p><b>Mortalität:</b></p> <p>Das IQWiG sieht keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie ZUMA-7 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kommentar:</i> Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, halten wir diese Einschätzung für konstruiert und nicht sachgerecht. Wir erkennen einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der zum bisherigen Standard deutlichen prognostischen Verbesserung für Patienten in diesem bisher sehr ungünstigen Indikationsfenster.</p> <p><b>Morbidität: Scheitern des kurativen Therapieansatzes</b></p> <p>Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, beruhend auf den post-hoc durchgeführten Analysen zu mEFS1 und mEFS2 mit dem Datenschnitt 18.03.2021.</p> <p><i>Kommentar:</i> Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten der EFS-Endpunkte im Vergleichsarm erscheint das von Folgetherapien unabhängige PFS geeigneter zur Beschreibung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, insbesondere bei Berücksichtigung aller progressions- und todesbedingten Ereignisse im gesamten Verlauf der Nachbeobachtungszeit, weil nur die evidente Progression bzw. das Rezidiv der Lymphomkrankung das definitive Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der jeweiligen Therapielinie offenkundig macht. Mit einem HR von 0,51 (95%KI 0,38-0,67) <sup>22</sup> ergibt sich auch für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen, selbst wenn man die obere Konfidenzintervallgrenze zugrunde legt..</p>	<p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel. Das Ausmaß der Verlängerung der Überlebenszeit wird als eine geringe Verbesserung bewertet.</p> <p>Da die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden, ist das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes grundsätzlich patientenrelevant. Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Diesbezüglich werden der Bewertung die post-hoc definierten Auswertungen zum EFS (mEFS1 und mEFS2) zugrunde gelegt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt, dessen Ausmaß als eine geringe Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte sowie des hohen differenziellen Anteils an in der Auswertung fehlender Patientinnen und Patienten keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur</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>gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Axicabtagen-Ciloleucel.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird daher für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, bei Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen, ein geringer Zusatznutzen gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation festgestellt</p>

## Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. 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.
7. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:629-639.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;387:2220-2231.
12. Birtas AE, Gulbas Z, Uzay A et al. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol.Oncol.* 2023;41:663-673.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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

17. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 2024
18. Lenz, G., Chapuy, B., Glass, B., Keil, F., Klapper, W., Nickelsen, M., Schmidberger, H., Schmidt, C. A., Novak, U., and Wendtner, C. M. Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 1-1-2024. Onkopedia. Ref Type: Online Source
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Locke FL, Filosto S, Chou J et al. Impact of tumor microenvironment on efficacy of anti-CD19 CAR T cell therapy or chemotherapy and transplant in large B cell lymphoma. *Nat.Med.* 2024;30:507-518.
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. Ghobadi A, Munoz J, Westin JR et al. Outcomes of subsequent anti-lymphoma therapies after second-line axicabtagene ciloleucel or standard of care in ZUMA-7. *Blood Adv.* 2024
26. Dreger P, Corradini P, Gribben JG et al. CD19-Directed CAR-T Cells as First Salvage Therapy for large B-cell lymphoma: Towards a Rational Approach. *Lancet Haematol.* 2023;10:e1006-e1015.
27. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin`s Lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.

## Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Axicabtagen-Ciloleucel**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. November 2024

von 13:30 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Welte

Frau Dr. Reimeir

Herr Dr. Paolillo

Herr Dr. Schwenke

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

Herr Prof. Dr. Bethge

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldete Teilnehmende der **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA)**:

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Glaß

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Lenz

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

Herr Prof. Dr. Wiedemann

Herr PD Dr. Held

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Herr Dr. Pägelow

Frau Reinart

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Strahwald

Frau Dr. Pfitzer

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

Frau Pedretti

Frau Dr. Möhlenbrink

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Dr. Rüb

Frau Briswalter

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

Frau Dr. Docter

Herr Dr. Dreiseidler

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

Herr Dr. Hettinger

Herr Gossens

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie herzlich zur Anhörung Axicabtagen-Ciloleucel. Hier haben wir es mit einer Neubewertung nach Fristablauf zu tun.

Gegenstand der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Bewertung des IQWiG vom 24. September dieses Jahres. Hierzu haben wir Stellungnahmen bekommen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, des Weiteren von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Lymphoma Alliance als gemeinsame Stellungnahme sowie eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller. Weitere pharmazeutische Unternehmer, die sich mit Stellungnahmen gemeldet haben, sind AbbVie Deutschland, BeiGene Germany, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma und Regeneron.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Gilead Sciences müssten anwesend sein Herr Dr. Welte, Frau Dr. Reimeir, Herr Dr. Paolillo und Herr Dr. Schwenke, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Bethge – er ist noch nicht da – und Herr Professor Dr. Dreger, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Chapuy – er fehlt auch noch – und Herr Professor Dr. Glaß, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Lenz – Fragezeichen –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Wiedemann und Herr PD Dr. Held, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Reinart

(Herr Dr. Pägelow: Sie lässt sich entschuldigen. Sie kann spontan nicht teilnehmen.)

– okay –, für MSD Sharp & Dohme Frau Strahwald und Frau Dr. Pfitzer, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau Dr. Möhlenbrink, für Regeneron Frau Dr. Rüb und Frau Briswalter, für Novartis Pharma Frau Dr. Docter und Herr Dr. Dreiseidler, für AbbVie Herr Dr. Hettinger und Herr Gossens sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Machen Sie das, Herr Dr. Welte?

**Herr Dr. Welte (Gilead):** Ich mache das.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Dr. Welte (Gilead):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung zur erneuten Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel, im Folgenden abgekürzt als Axi-Cel, nehmen zu dürfen. Das betrachtete Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit diffus großzelligem oder hochmalignem B-Zell-Lymphom, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder refraktär ist. Im Fokus steht die Patientengruppe A gemäß der Einteilung des G-BA, also Patienten, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen.

Zunächst möchte ich unser Team vorstellen: Frau Dr. Laura Reimeir, die für das Dossier verantwortlich zeichnet und links von mir sitzt, Herr Dr. Michael Paolillo für den Fachbereich Medizin und Herr Dr. Carsten Schwenke, den sicherlich viele kennen und der uns bei dieser

Neubewertung substanziell verstärkt hat. Mein Name ist Robert Welte, und ich verantworte den Bereich Market Access bei Gilead.

Ausdrücklich wollen wir uns beim G-BA dafür bedanken, dass wir mit dem aktuellen Verfahren die Gelegenheit bekommen haben, offene Punkte aus der Nutzenbewertung vom letzten Jahr zu adressieren. Im damaligen Verfahren erhielt Axi-Cel in der Patientengruppe A einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, dies auf Basis der Studie ZUMA-7, in der Axi-Cel gegenüber der zVT, das heißt einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation, untersucht wurde.

Im ersten Beschluss wurde eine Befristung mit der Aufforderung ausgesprochen, Ereigniszeitanalysen für alle unerwünschten Ereignisse darzustellen und unerwünschte Ereignisse, auch solche, die während der vorbereitenden Prozesse, das heißt ab der Leukapherese auftreten, in die Auswertung einzubeziehen. Außerdem wurde gefordert, alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie ZUMA-7 darzustellen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Im eingereichten Dossier haben wir die Daten zu unerwünschten Ereignissen gemäß den Befristungsanforderungen präsentiert. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die neu vorgelegten Daten zu unerwünschten Ereignissen als sachgerecht bewertet. Im Zuge der Neudarstellung der patientenrelevanten Endpunkte haben wir zwei neue Post-hoc-Operationalisierungen des EFS eingeführt, die die Unsicherheiten adressieren, die im letzten Verfahren angesprochen wurden. Diese Operationalisierungen haben wir modifiziertes EFS, kurz mEFS, genannt. In der Stellungnahme wurden weitere Analysen zum mEFS vorgelegt, die berücksichtigen, dass auch ein spätes Ansprechen möglich und der kurative Therapieansatz bei diesen Patienten noch nicht gescheitert ist.

Weiter wurde der Punkt der aktuellen Nutzenbewertung adressiert, dass die Ereigniszeitanalysen aufgrund der Definition einer Komponente nur im Vergleichsarm nicht interpretierbar seien. Durch die Entfernung dieser Komponente kann die Ereigniszeitanalyse, also das Hazard Ratio, nun ohne Einschränkungen zur Ableitung des Zusatznutzes herangezogen werden.

Was zeigen die neu vorgelegten Analysen? Aus unserer Sicht sind die neuen EFS-Analysen, also mEFS 1.1 und 1.2, von zentraler Bedeutung. Das Hazard Ratio zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Axi-Cel gegenüber der zVT, der laut der IQWiG-Matrix als erheblich einzustufen ist. Für beide mEFS-Operationalisierungen liegen die Konfidenzintervalle des Hazard Ratio unterhalb von 0,6. Auch wenn wir die Ereignisraten anhand des relativen Risikos berücksichtigen, zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen. Das obere Konfidenzlimit liegt bei 0,89.

In der Gesamtschau sehen wir mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel. Dies wird durch folgende Fakten untermauert: Erstens: Bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes zeigt Axi-Cel eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, wie gerade ausgeführt. Zweitens: Der Überlebensvorteil von Axi-Cel gegenüber der zVT ist eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Drittens: Die im aktuellen Dossier vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zeigen sowohl positive als auch negative Effekte. In Summe gleichen sich diese aus. Somit verbleiben die positiven Effekte von Axi-Cel hinsichtlich Mortalität und Morbidität. – Damit schließe ich und bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Welte für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Der zentrale Kritikpunkt in Ihrer Stellungnahme ist, dass Sie sagen, die Aussage des IQWiG, dass die Daten zum Gesamtüberleben nicht interpretierbar seien, sei in dieser Form nicht sachgerecht. Sie könnten dem nicht folgen. Sie halten das Vorgehen insgesamt für nicht sachgerecht oder sehen es als nicht sachgerecht an.

Das ist der entscheidende Punkt. Deshalb wäre es mir ein Anliegen, wenn Sie vor dem Hintergrund der Kritikpunkte des IQWiG bezogen auf die Interpretierbarkeit der Daten zum Gesamtüberleben genauer spezifizieren könnten, was Sie hier an zu kritisierenden Punkten sehen. Wer möchte beginnen? – Ich sehe noch keine Hand, die oben ist. Vielleicht können Sie in den Chat schreiben, weil ich so viele Teilnehmer habe, dass ich sie nicht alle auf dem Bildschirm sehe. Herr Professor Dreger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Ich habe nicht ganz verstanden, ob sich das an den pU richtete oder an uns alle. Wir hatten in unserer Stellungnahme versucht, darzustellen, dass wir dem nicht ganz folgen können, was das IQWiG letztlich aus den vorgelegten Daten schlussfolgert, zum einen, weil wir zwar das Verzerrungspotenzial, das sich aus den Diskrepanzen im Vergleichsarm, was den Endpunkt EFS und die daraus nachfolgenden Konsequenzen angeht, sehen, aber nicht glauben, dass sich daraus ein Vorteil zugunsten des Prüfarms ableiten lässt oder ein Nachteil zuungunsten des Vergleichsarms. Eher umgekehrt glauben wir, dass die Ereignisse, die vielleicht zu weiteren Therapien geführt haben möchten, dann noch eher den Vergleichsarm begünstigen, sodass wir zwar Unsicherheiten sehen, aber nicht unbedingt zum Nachteil des Überlebensvorteils.

Das Zweite: Das ist vielleicht ein grundsätzliches Vorgehen des IQWiG oder auch der Vorgaben, die es hat, dass es ein wenig schief ist, wenn man zur Beurteilung des Ausmaßes des Überlebensvorteils das obere Konfidenzintervall heranzieht und nicht das Hazard Ratio selber; denn das obere Konfidenzintervall impliziert, dass man letztlich den Vorteil mit hoher Wahrscheinlichkeit unterschätzt. Wir können – wenn es sich tatsächlich ums Überleben handelt, ist das für den Patienten doch ein sehr wichtiger Endpunkt – nicht so ganz nachvollziehen, dass man hier so einen Sicherheitskokon anlegt, um auf jeden Fall nicht vorhandene Effekte nicht zu übersehen. Ich denke, hier muss man das praxisgerechter handhaben, damit man den Patienten tatsächlich vorhandene Überlebensvorteile am Ende nicht vorenthält. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Ich spreche jetzt unmittelbar Herrn Professor Dr. Wiedemann von der AkdÄ an. Wenn ich das richtig gesehen habe, Herr Wiedemann, haben Sie zwar ebenfalls erhebliche Verzerrungspotenziale gesehen, auch Mängel in der ZUMA-7-Studie, aber Sie folgen der Einschätzung des IQWiG bezüglich des OS ausdrücklich auch nicht. Oder ist das eine Fehlinterpretation meinerseits?

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Wenn ich darf, würde ich gerne zu dem Praxisbezug allgemein anfangen, damit das nicht nur eine Statistikdiskussion wird, und dann diese Frage an Herrn Held weitergeben. Grundsätzlich ist für den Kliniker der Therapieanspruch bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen kurativ, das heißt, eine komplette Remission nach einer Heilungsbewehrung von drei Jahren aufrechtzuerhalten. Frustran behandelt führen diese Erkrankungen rasch zum Tod. Die Erstlinientherapie mit R-CHOP heilt 60 bis 70 Prozent, also zwei von drei Patienten. Die Zweitlinientherapie ist unser Problem. Darum geht es in der ZUMA-7. Wir freuen uns über die wirklich große klinische Studie, die zum bisher verfolgten Therapieansatz einer Immunchemotherapie eine neue, gut überlegte, experimentelle Zusatztherapie mit gentherapeutisch modifizierten patienteneigenen T-Zellen integriert. Das ist eine große Freude für uns gewesen.

Aber übereinstimmend mit den Kollegen der EMA und des IQWiG sieht auch die AkdÄ die richtigen Lymphomkranken zur Beantwortung der Frage zwar erfasst, wir können aber momentan die Hauptfrage, nämlich, ob mit dem neuen Ansatz eine Heilbarkeit tatsächlich zu erreichen ist, nicht beweisen, nicht nur, weil man die Frage nach zwei Jahren nicht beantworten kann, sondern weil wir keine hinreichenden Anhaltspunkte haben.

Da es aber in der Studie einen etwa zehnpromtigen Unterschied im Scheitern des kurativen Therapieansatzes zugunsten von Axi-Cel gibt, also etwa 60 Prozent versus 70 Prozent, bleibt für die Patienten zu hoffen, dass dieser Unterschied nach der Heilungsbewehrung von drei Jahren noch immer vorhanden ist. Es könnte also bezüglich des Scheiterns des kurativen

Ansatzes ein Zusatznutzen vorhanden sein, der allerdings wegen der großen Mängel der Studie mit den verfügbaren Daten nicht quantifiziert werden kann. Zu den Mängeln würde gleich Herr PD Held sprechen, wenn Sie gestatten.

Die experimentelle Therapie mit Axi-Cel plus Zweitlinientherapie ist erheblich toxischer. Sie kann die Entstehung einer aggressiven T-Zell-Neoplasie induzieren. Das ist ein neuer Befund, der wichtig ist. Die AkdÄ hat in ihrer Arbeitsgruppe die Anerkennung für einen derzeit nicht quantifizierbaren Zusatznutzen empfohlen. Wenn Sie gestatten, würde ich gerne an PD Held übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne. Herr Dr. Held. – Er hat eben geschrieben, dass er nur schwachen Ton hat. Herr Held, hören Sie uns? – Nein, er hört uns nicht. Dann müssen wir schauen, er wird sich wahrscheinlich neu einwählen. Dann würden wir das gleich machen, Herr Professor Wiedemann, wenn er wieder dazukommt. Frau Müller, Sie haben eine Nachfrage an Herrn Wiedemann. Dann hat sich Herr Professor Dreger noch gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Nur eine kurze Nachfrage, bis alle wieder sprechfähig sind: Professor Wiedemann, ich habe eine Frage. Sie haben zur Toxizität von Axi-Cel ausgeführt. Wir haben hier Daten für alle drei übergeordneten Nebenwirkungskategorien, die keinen Unterschied zeigen. Jetzt ist meine Frage, worauf Sie das beziehen, nur damit ich verstehe, ob Sie das auf einzelne Ereignisse oder das potenzielle Risiko in der Zukunft beziehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wiedemann.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Wir sind in unserer Arbeitsgruppe übereingekommen, dass wir die Ereignisraten zählen müssen. Wenn man das tut, dann gibt es sowohl bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen Nachteil für Axi-Cel, bei den schweren Infektionen, bei den schweren neurologischen Toxizitäten, bei der Neutropenie und bei der Hypoxie. Das sind erhebliche Nachteile dieser kombinierten experimentellen Behandlung. Ich weiß nicht, welche Zahlen Sie zugrunde legen. Wir sehen eindeutig eine deutlich höhere Toxizität in den wesentlichen Kriterien. Dazu muss man sagen, dass eindeutig nachgewiesen ist, dass durch diese eine aggressive T-Zell-Neoplasie – vor Kurzem im „New England Journal“ von einer deutschen Hämatologengruppe publiziert – entstanden ist. Das sind wesentliche Dinge.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Dreger, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Ja, ich wollte da einhaken. Diese T-Zell-Neoplasien sind etwas, was wir letztes Jahr im Dezember zum ASH zum ersten Mal gehört haben, was in der Summe vielleicht durch die CAR-T-Zelltherapie sogar kausal bedingt sein kann, aber eine äußerst seltene Nebenwirkung ist, die in keinem Verhältnis steht, das Risiko, so etwas zu bekommen und daran zu sterben, im Vergleich zu den Risiken, am Lymphom zu sterben. Das, denke ich, hat hier kein großes Gewicht, wenn überhaupt. Am Ende zählt das Overall Survival. Ist das besser oder nicht? Auch die Toxizitäten, die Herr Professor Wiedemann angesprochen hat, sind bekannt.

Ich würde hier eher den Studiendaten folgen, die keinen gravierenden Unterschied ausweisen und im Vergleich zu den relevanten Endpunkten – das sind das Scheitern des kurativen Therapieansatzes und das Gesamtüberleben – doch eine nur sehr geringe Bedeutung haben. Die Neurotox zum Beispiel ist in aller Regel reversibel, hält einige Tage an und fertig sind wir damit. Die Neutropenie ist, glaube ich, bei der autologen Transplantation auch nicht zu unterschätzen, genauso wenig wie die Mukositis.

Am Ende mag es nach der CAR-T-Zelltherapie mehr Infekte geben, aber auch die sind in der Regel beherrschbar. Wenn am Ende ein besseres Überleben herauspringt, dann, glaube ich, ist das alles gerechtfertigt. Ich kann mich nur wiederholen: Wenn wir ein Hazard Ratio von 0,73 haben, dann ist das relevant. Bei dieser Erkrankung muss man konstatieren, die Probleme, also die Rezidive oder das Nichtansprechen, sehen wir alles im ersten Jahr. Da muss man keine Heilungsbewährung, wie das eben formuliert wurde, von mehr als drei Jahren

abwarten. Das ist kein solider Tumor oder auch kein indolentes Lymphom, sondern die Ereignisse kommen in aller Regel im ersten Jahr. Es gibt noch einige Spätrezidive, aber wir sehen zu diesem frühen Zeitpunkt doch, und man sieht auch im Follow-up über vier Jahre, dass sich die Kurven beim progressionsfreien Überleben nicht wieder annähern.

Insofern, denke ich, letztlich werden doppelt so viele Patienten mit Axi-Cel gesund als mit dem Standardarm. Dass sich das im Überleben nicht so stark auswirkt, liegt daran, dass im Standardarm am Ende auch viele CAR-T-Zelltherapien bekommen haben. Das ist irgendwie alles keine gute Argumentationsbasis, um die CAR-T-Zelltherapie, nennen wir es einmal so, zu diskreditieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt hat sich Herr Professor Glaß von der GLA gemeldet, dann Frau Müller mit einer Klarstellung, dann Herr Kranz vom IQWiG. Herr Professor Glaß, bitte.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Mir ging es auch darum, das von der Seite des Klinikers zu beleuchten, der die verschiedenen Risiken a) durch das Lymphom und b) durch eine potenzielle Toxizität gegeneinander in Beziehung setzt. Da kann ich mich Herrn Dreger nur anschließen. In der Praxis ist es so, dass alle Toxizitäten, die genannt worden sind, gegenüber der Frage, ob eine Kuration erzielt wird oder nicht, nebensächlich sind; denn wie vorhin zu Recht ausgeführt, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist in der Regel schnell mit nur noch einer sehr kurzen Überlebenschance und Zeit des Patienten verbunden. Insofern ist das, selbst wenn sich numerisch Unterschiede ergeben sollten, die ich so nicht sehen kann, jedenfalls nicht in den Studiendaten, von der klinischen Bedeutung her wirklich nachrangig.

Das Zweite ist, das wollte ich dazu anmerken, und da bin ich mit Herrn Dreger einer Meinung: Bei dieser Erkrankung lässt sich die Frage der Wahrscheinlichkeit, dass ein Heilungserfolg erzielt wird, wesentlich früher beurteilen als bei den meisten anderen Erkrankungen, die wir haben. Ich habe mich viele Jahre mit der Therapie rezidivierender aggressiver Lymphome beschäftigt. Man kann sagen, dass in der Regel zwischen Monat 12 und Monat 18, was das Event-Free-Survival angeht, das Plateau erreicht wird, egal welche Therapiemodalität Sie nehmen. Wenn überhaupt ein Plateau entsteht, entsteht das irgendwann zwischen Monat 12 und Monat 18. Die Beobachtungszeit der ZUMA-7-Studie in diesem Fall ist sicherlich ausreichend, um das Potenzial hinsichtlich des Erreichens des kurativen Ziels beurteilen zu können. Das ist für mich verhältnismäßig unstrittig.

Dann bleibt am Ende übrig, dass die Hazard Ratio für diesen wesentlichen Endpunkt unter 0,5 liegt. Das ist schon ein sensationelles Ergebnis, was die Verbesserung des Kurationspotenzials angeht. Ich habe in meinem wissenschaftlichen Leben selten erlebt, dass so etwas erreicht wird.

Der letzte Aspekt, warum der Overall-Survival-Unterschied kleiner ist: Meines Erachtens war das, als ich die Studie ursprünglich zu beurteilen hatte, das größte Risiko, das die Firma eingegangen ist. Es gibt ein Parallelprodukt, wo der OS-Vorteil numerisch derselbe, aber die statistische Signifikanz nicht erreicht worden ist. Der Punkt ist: Ich hätte selber vermutet, weil die Ergebnisse in der dritten Therapielinie für die CAR-T-Zellen auch recht gut sind, dass man vielleicht darüber nachdenken kann, ob es egal ist, ob ich das mit den CAR-T-Zellen gleich in der zweiten Therapielinie versuche oder ob ich nicht bis zur dritten Therapielinie warten kann. Dass bei perfekt organisierter Crossing-Over-Möglichkeit trotzdem ein Overall-Survival-Unterschied übrig bleibt, der in diesem Fall statistisch signifikant und in einem anderen Fall wahrscheinlich genauso groß ist, beweist, dass man nicht warten darf. Meines Erachtens ist das Vorenthalten einer CAR-T-Zelltherapie in der zweiten Therapielinie heutzutage ein echter Kunstfehler, ein Behandlungsfehler mit erheblichen Konsequenzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Glaß. – Jetzt hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet, dann Frau Müller und Herr Kranz. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, ich kann es kurz machen. Der letzte Punkt, den Herr Glaß gemacht hat, ist exakt zu dem, was wir vorhin bei Osimertinib diskutiert haben. Wenn wir eine hocheffektive Therapie haben, ist die Frage, setzen wir sie jetzt oder in der nächsten Therapielinie ein? Vorhin haben wir diskutiert, dass wir eine Senkung der Sterblichkeit um die Hälfte haben. Hier ist es weniger, aber trotzdem hochsignifikant. Wir verlieren Patienten, wenn wir diese Therapie später einsetzen. Ich sehe das Argument von Herrn Wiedemann, dass wir darauf achten müssen, was die Toxizität angeht, dürfen aber nicht sagen, dass eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine nicht belastende oder weniger belastende Therapie für die Patienten ist.

Deshalb wundert es nicht, dass die Grad-3-Toxizitäten, Grad 3/4, etwa gleich sind. Wenn Sie zum Beispiel als Vergleich sehen, in der autologen Stammzelltransplantation waren wir etwa vierfach höher, febrile Neutropenien dabei, also auch Patienten, die potenziell längere Zeit stationär behandelt werden. Insofern würden wir, glaube ich, dabei bleiben, die publizierten Daten so zu nehmen, wie sie sind. Die Toxizität ist sehr ernst. Es sind unterschiedliche Toxizitäten, aber das Plateau ist ein Plateau, und es gibt keinen Absturz nach vier oder fünf Jahren. Deshalb unsere so positive Einschätzung. Wir müssen Ihnen nicht sagen, wie sorgfältig die CAR-T-Zellen von uns betrachtet werden, mit allen Sicherheitsszenarien, mit allem, was wir mit Ihnen diskutiert und verhandelt haben. Aber der Unterschied ist beeindruckend und im Rahmen dieser späten Nutzbewertung auch beeindruckend stabil.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich habe Herrn Professor Lenz übersehen. Sie sind bei mir auf Seite 3 auf dem Bildschirm.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich möchte nicht alles wiederholen. Ich gebe allen drei klinischen Kollegen völlig Recht, wollte aber trotzdem auf das Argument von Ihnen, Herr Wiedemann, zurückkommen. Sie haben diese sekundären T-Zell-Lymphome mehrfach betont, das ist richtig. Aber das ist – Herr Dreger hat es, glaube ich, in einem Nebensatz gesagt – eine Rarität, ist sehr selten und mit dem sekundären Neoplasie-Risiko überhaupt nicht vergleichbar, das eine autologe Transplantation macht. Wir haben schon vor mehreren Jahren gezeigt, vor 20 Jahren im JCO publiziert, dass eine Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie ein fünf- bis sechs-, siebenprozentiges sekundäres Neoplasie-Risiko hat. Das heißt, das ist deutlich höher als das Risiko, dass bei einer CAR-T-Zelltherapie eine sekundäre T-Zell-Erkrankung entsteht. Das als erstes.

Den Punkt, den Herr Wörmann gemacht hat, möchte ich unterstreichen. Das wäre auch mein Punkt gewesen. Im klinischen Alltag ist eine CAR-T-Zelltherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten bzw. alten Patienten viel leichter durchzuführen und deutlich besser durchführbar als eine Hochdosistherapie. Die akuten Nebenwirkungen sind viel unangenehmer für den Patienten im Rahmen einer Hochdosistherapie, wenn wir an Mukositiden, Durchfallerkrankungen denken, die die Patienten schwer belasten. Insofern kann ich die Auswertung verstehen, die Sie erwähnen, aber sie deckt sich nicht mit der klinischen Realität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt Frau Müller mit der Klarstellung, dann Herr Kranz vom IQWiG.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte es kurz machen, auch an Professor Wiedemann, weil Sie darauf hingewiesen haben, dass Sie die Ereignisraten zugrunde gelegt haben. Wir ziehen bei unterschiedlich langen Beobachtungsdauern die Time-to-Event-Analysen, die Hazard Ratio, heran. Das haben eben einige Kliniker ausgeführt. Wir haben bei SUE eine Hazard Ratio von 1,07, geht in beide Richtungen gleich, bei schweren UE 0,93 und bei Abbruch wegen UE, also den Gesamtraten, haben wir nur 4 versus 2 Ereignisse. Da ist nichts gerechnet. Die sind in beiden Armen kaum geschehen. Das nur zur Info. Der Grund ist: Wenn wir in einem Arm länger beobachten und die Ereignisraten zählen, können mehr Ereignisse auftreten, die unerwünscht sind, ob die nun auf die Therapie zurückzuführen sind oder nicht. Beim Heranziehen von

Hazard Ratio ist die Verzerrung nicht so groß. Deshalb haben wir andere Ergebnisse. Die Gesamtraten sind ziemlich genau bei 1.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Her Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Es gibt einen Unterschied zwischen dem, was man in den Daten sieht und was man in den Daten sehen will. Ich habe den Eindruck, dass es in diesem Verfahren viel um Letzteres geht. Das zeigt sich in den Stellungnahmen, in denen ausgiebig über Verzerrungsrichtung und die Relevanz der zahlreichen Unsicherheiten in der Studie ZUMA-7 spekuliert wird. Jetzt kann man sich fragen, warum das in diesem Verfahren so ist. Ich denke, die Antwort liegt auf der Hand. Im Vergleich zu anderen CAR-T-Zell-Produkten in diesem Anwendungsgebiet ist die Qualität der Daten schlecht. Die Studie ZUMA-7 ist nicht gut geplant, nicht gut durchgeführt und auch nicht gut ausgewertet worden. Daraus resultieren die von uns im Detail beschriebenen zahlreichen Unsicherheiten.

Wir können lange darüber mutmaßen, wie groß der Einfluss dieser Unsicherheiten auf einzelne Endpunkte ist und welche sich zugunsten oder zuungunsten der Intervention auswirken. Im Endeffekt, und das muss man leider sagen, bleibt das alles Spekulation. Die Daten lassen eine sichere Beurteilung schlicht nicht zu. Man hätte eine bessere Studie durchführen müssen. Dass das in diesem Anwendungsgebiet prinzipiell möglich ist, wissen wir aus anderen Verfahren. Auf der Basis solcher unsicheren Daten können in der evidenzbasierten Medizin nur bei hinreichend großen bzw. hinreichend robusten Effekten Vorteile für eine Intervention abgeleitet werden.

Das haben wir in unserer Bewertung zu Axicabtagen entsprechend getan. Daraus ergibt sich gemäß unserer Methodik in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Eine Diskreditierung der CAR-T-Therapie, wie es von Herrn Dreger bezeichnet wurde, findet unsererseits mitnichten statt.

Ein Satz noch zur Interpretierbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben: Unabhängig von unserer Einschätzung zur Interpretierbarkeit hätte ein Einschluss dieses Ergebnisses mit geringem Ausmaß keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung gehabt. Wir schauen grundsätzlich auf die obere Konfidenzintervallgrenze. Das ist in unserer Methodik so etabliert, und davon weichen wir in einzelnen Bewertungen, auch bei CAR-T-Zellen nicht ab.

Noch ein weiterer Punkt, weil das so klingt: Ein Treatment-Switching wie in der TRANSFORM-Studie zu Lisocabtagen war im Übrigen in der Studie ZUMA-7 nicht erlaubt.

Ich habe eine Frage an die Kliniker. Mit Blick auf die RCT zu CAR-T-Zellen beim DLBCL in der zweiten Therapielinie erscheint die Datenlage für Lisocabtagen aus unserer Sicht am überzeugendsten. In der mündlichen Anhörung zu Lisocabtagen wurde allerdings die schlechtere Verfügbarkeit von Lisocabtagen im Vergleich zu Axicabtagen angesprochen. Der Hersteller hat damals versprochen, dass sich das zukünftig ändern wird. Daher meine Frage: Hat sich das mittlerweile geändert? Wie entscheiden Sie aktuell, welches Produkt Sie einsetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt müssen wir der Reihe nach gehen. Ich habe Herrn Professor Bethge, Herrn Professor Dreger und Herrn Professor Glaß in der ersten Runde. Herr Bethge, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT):** Ich wollte eigentlich direkt auf die Angaben von Herrn Kranz antworten. Ich habe wenige Studien gesehen, die in den letzten 20 Jahren derart practice changing waren, wie die beiden Zulassungsstudien im CAR-T-Zell-Sektor. Klar gibt es methodische Verbesserungsvorschläge, die es bei jeder Studie gibt. Aber ich finde es irgendwie komisch, dass nur in Deutschland durch das IQWiG im Prinzip so ein geringer Zusatznutzen konstatiert wird und so große Mängel angegeben werden, wenn eine solche Studie im „New England Journal“ peer-reviewed, publiziert wird, wenn das auf allen Kongressen der letzten fünf Jahre immer wieder diskutiert wird und letztendlich die gesamte Fachwelt auf diese Studiendaten geschaut hat und sich damit in der Medizin, in der Praxis und

im Fortschritt auch für die Patienten so viel verbessert und geändert hat, und dann kommt am Ende das IQWiG und sagt aus methodischen Gründen könnte man nur einen geringen Zusatznutzen finden. Da passen Realität, medizinische Wirklichkeit und Bewertung durch Fachexperten nicht mit dem zusammen, was aus meiner Sicht mit etwas sehr konservativ interpretierter Studienauswertung vom IQWiG konstatiert wird.

Man kann auch nicht sagen, das eine Produkt ist besser als das andere, weil man Studien nicht nebeneinander vergleichen sollte. Zu der Verfügbarkeit von Liso-Cel kann man sagen, es gibt immer noch Engpässe. Ich finde es einfach nicht gerechtfertigt, die Verfügbarkeit des Präparates als Auswahlkriterium zu nehmen. Es ist so, dass wir uns letztendlich innerhalb der G-BA-Kriterien festlegen müssen. Wir können oft nicht sagen, wir nehmen das Schnellere.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bethge. – Herr Professor Dreger, dann Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Noch kurz in Ergänzung zu dem, was Herr Bethge zuletzt ansprach und was Herr Kranz gefragt hat: Die Verfügbarkeit ist für beide Produkte besser geworden. Das spielt schon eine Rolle. Gerade bei so schnell proliferierenden Neoplasien wie dem großzelligen B-Zell-Lymphom ist es aber für das Axi-Cel immer noch besser als für das Liso-Cel. Das ist schon ein Gesichtspunkt.

Das Zweite: Es wurde auf die TRANSFORM-Studie angespielt, die nur halb so groß und nicht gepowert war, einen Overall-Survival-Vorteil zu zeigen. Das ist ein Vorteil für die ZUMA-7-Studie gegenüber der nur halb so großen TRANSFORM-Studie. Wie gesagt, diese Endpunktunsicherheiten und die sich daraus ergebenden Unschärfen geben wir zu oder sehen wir genauso. Aber die Konsequenzen, die man daraus ziehen muss, können wir in dieser Schärfe oder Bedeutung nicht teilen.

Was man vielleicht noch als besondere Challenge des ZUMA-7-Designs betonen darf, das kam auch im IQWiG-Bericht zur Sprache, ist der Verzicht auf Bridging-Therapien, von denen wir allesamt annehmen, ohne dass das bisher mit harten Evidenzen belegt ist, dass sie das Outcome eher verbessern. Diese waren bei TRANSFORM möglich, bei ZUMA-7 nicht. Das ist eigentlich eine größere Herausforderung für das Produkt. Wenn die Ergebnisse trotzdem so sind, wie sie sind, sich nicht von denen der TRANSFORM-Studie unterscheiden, dann ist das eher ein Qualitätsmerkmal für das Prüfprodukt. Es wurde korrekt angemerkt, dass es in der Studie kein offizielles Crossing-Over gab. Nichtsdestotrotz wissen wir alle, das ist publiziert, auch die Ergebnisse dieser Drittlinien-CAR-T-Zelltherapien, die mehr als die Hälfte der Patienten, die im SOC-Arm gescheitert sind, bekommen haben, die insbesondere doch schon sehr wirksam waren. Das ist schon ein Bias im Vergleich zu denen, die keine Drittlinien-CAR-T-Zelltherapie bekommen haben. Aus all dem, denke ich, lässt sich ein relevanter Nutzen der CAR-T-Zelltherapie in der zweiten Linie ableiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Dreger. – Jetzt Herr Professor Glaß, dann Herr Kranz dazu und Frau Müller. Herr Professor Glaß.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Ich möchte noch einmal auf die Thematik der zugrunde liegenden Methodik eingehen, die Sie beim IQWiG anwenden, Herr Kranz. Ich knüpfe an das an, was Herr Bethge gesagt hat. Uns fällt seit mehreren Gutachten auf, dass die von Ihnen angewendete Methodik offensichtlich systematisch gegenüber dem, was in der internationalen wissenschaftlichen Literatur diskutiert wird, zu einer Verzerrung hinsichtlich des Leuchtens bestimmter Therapieeffekte gewählt ist. Mit Ihren Stellungnahmen würden Sie, glaube ich, in einem peer-reviewed Journal, egal bei welchem Sie es machen, bereits im Sekretariat Schiffbruch erleiden. Die Gesichtspunkte, die Sie an Methodiken anführen, setzen Sie für sich selbst fest, zum Beispiel die Orientierung am oberen Konfidenzintervall. Das teilt in der Welt niemand sonst in der wissenschaftlichen Welt. Das müssen Sie zur Kenntnis nehmen.

Darum wird die Aussagekraft oder die Glaubwürdigkeit Ihrer Aussagen so nicht gesehen. Wenn Sie auf irgendwelchen Fachkongressen oder in einem größeren Journal Ihre

Stellungnahmen in der Form einreichen, werden Sie Schiffbruch erleiden. Ich habe auch noch nicht erlebt, dass Sie sich einer solchen Diskussion gestellt hätten. Wir erleben das immer wieder, da werden Subgruppenanalysen aufgerufen, die keine Power haben, um die Aussage zu untermauern, oder wie in diesem Fall orientieren Sie sich an oberen Konfidenzintervallen, die auch noch relativ willkürlich bewertet werden, wo deren Lage ist. Ich kann das alles nicht nachvollziehen.

Ich meine, es gibt einen internationalen wissenschaftlichen Diskussionsprozess über diese Dinge, und der hat ein ziemlich eindeutiges Ergebnis an der Stelle. Wenn Sie mit einer anderen Methodik zu anderen Schlussfolgerungen kommen, dann müssen Sie sich der Diskussion stellen, warum Sie Ihre Methodik in den Aussagen anders als andere wählen. Das finde ich verblüffend. Wir sehen auch, keine dieser Studien, die wir haben, ist wirklich real. Das ist klar, es wird immer so sein, dass es da immer etwas gibt.

Aber es geht doch um die Grundtendenz der Aussage. Wenn solche Dinge mehrfach bewertet werden, auch außerhalb des deutschen regulatorischen Ausnahmerahmens, und immer wieder derselbe Befund erhoben wird, dann, glaube ich, sollte das eines Tages eine Diskussion über die Methoden des IQWiG auslösen, die Sie anwenden. Das wäre meine Meinung.

Zur Verfügbarkeit: Ja, ich sehe dasselbe, wie Herr Dreger. Es nähert sich an. Aber auch bei dem, was ich auswähle, kommen wir zu einer Methodik, bei der die Orthodoxie, die Sie an vielen Stellen fordern, jede Entscheidungsfindung unmöglich macht. Das wäre ein Interstudienvergleich, das ist alles sehr schwierig. Es gibt eine gute Metaanalyse, die zeigt, dass Lisocabtagen wahrscheinlich etwas weniger toxisch ist als Axi-Cel. In vielen Fällen, wenn die Verfügbarkeit gleich wäre, würde man möglicherweise Liso-Cel bevorzugen. Aber das sind alles Aussagen, die auf sehr wackeligem methodischen Boden stehen. Das muss man sagen. In der Praxis, glaube ich, sind beide Produkte eine wesentliche Bereicherung zukünftiger Therapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur in aller Kürze dazu, Herr Professor Glaß: Erstens, das IQWiG ist ein unabhängiges wissenschaftliches Institut als Stiftung in Trägerschaft des G-BA. Zweitens, das IQWiG hat ein Methodenpapier und stellt sich mit diesem Methodenpapier nach meiner Wahrnehmung sowohl im nationalen als auch internationalen Kontext jeder wissenschaftlichen Diskussion. Wissenschaftlichen Diskussionen ist immanent, dass man unterschiedliche Positionen zu unterschiedlichen Endpunkten, zu Surrogatparametern etc. pp. haben kann. Wenn Tausende irgendetwas gut finden, muss das nicht immer und in jedem Fall ein Ausweis für die Richtigkeit sein, sondern man muss darüber diskutieren. Dann helfen irgendwelche kraftvollen Ausdrücke, die darin münden, dass man schon bei Peer-Review-Prozessen im Sekretariat hängen bleiben würde, nicht, weil ich keine Sekretariate beleidigen möchte. Vor diesem Hintergrund führt das nicht weiter.

Wir sehen jedenfalls im Augenblick, dass wir uns in den Diskussionen um die europäische HTA und die dort zugrunde zu legenden Methodiken und Endpunkte in guter Gesellschaft befinden. Ich nehme mit gewisser Befriedigung zur Kenntnis, dass die eine oder andere Diskussion, die wir hier geführt haben, im Nachhinein dazu geführt hat, dass sich bestimmte Endpunkte und Betrachtungen von Endpunkten des IQWiG am Ende des Tages als richtiger erwiesen haben als im voreiligen frenetischen Jubel abgegebene Einschätzungen. Das bezieht sich nicht auf diese Wirkstoffklasse. Ich will damit nur sagen, darüber diskutiere ich nicht, sondern wir haben die Bewertung des IQWiG. Wir können mit Argumenten dagegen angehen, aber kein Argument ist: Alle anderen machen es anders. Das sagen mir meine Kinder immer, alle anderen dürfen auch irgendetwas. Vor dem Hintergrund sollten wir über Fakten sprechen.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Entschuldigung, ich nehme das mit dem Sekretariat zurück. Tut mir leid. Das war sicherlich polemisch. Aber es bleibt inhaltlich die Frage, wenn wir das sachlich argumentieren wollen, diese Orientierung mit den oberen Konfidenzintervallen ist wissenschaftlich unüblich. Punkt eins.

Zweitens. Subgruppenbetrachtungen, die nicht gepowert sind, hinterher zur Aussage zu führen, dass man sagt, ja, diese Subgruppe, diese Untergruppe hat in der Subgruppenanalyse keinen wesentlichen Nutzen gezeigt, die nicht ausreichend gepowert war, daraus schließen wir, dort ist der Effekt abwesend, ist ebenfalls etwas, was wissenschaftlich so allgemein nicht gesehen wird. Ich führe es auf die beiden Punkte zurück. Das sind zwei Dinge, die mir systematisch auffallen, die es gibt und die ich für methodisch problematisch halte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Kranz zu dem Gesamtkomplex, danach Frau Müller und dann Frau Schiller vom GKV-SV. Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Ich möchte betonen, dass der Fachwelt leider nicht grundsätzlich alle Daten zur Verfügung stehen. Zum Beispiel ist in Peer-Review Journals nicht gefordert, dass der Studienbericht eingereicht wird. Auch viele weitere HTA-Agenturen haben nicht die Möglichkeit, die Daten in dieser Tiefe zu prüfen, wie wir das tun können, weil der pU gesetzlich verpflichtet ist, uns alle Studiendokumente vorzulegen. Wir haben eine andere Datenbasis für eine solche Bewertung.

Herr Glaß, wie Herr Hecken schon gesagt hat, unser Methodenpapier steht regelmäßig zur Stellungnahme. Sie sind herzlich eingeladen, sich zu beteiligen, und wir sind immer zu einer wissenschaftlichen Diskussion bereit.

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

**Frau Dr. Müller:** Es ist sehr viel passiert. Eigentlich wollte ich etwas Inhaltliches fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wäre schön.

**Frau Dr. Müller:** Bevor ich damit weitermache, möchte ich darauf hinweisen – Herr Hecken hat es gesagt –, dass das IQWiG unabhängig ist. Das ist eine unabhängige HTA. Wir haben diese oberen Konfidenzintervallgrenzen schon häufig diskutiert. Wir folgen dieser Systematik als G-BA nicht so strikt. Natürlich sind sie relevant, die Sicherheit ist einfach größer, je weiter eine Konfidenzintervallgrenze von der 1 weg ist. Wir sind nicht so, dass wir das eins zu eins übernehmen, aber man muss sehen, dass das IQWiG eine gewisse Systematik in seiner Methodik entwickeln muss. Wenn sie Thresholds, die meiner Kenntnis nach in verschiedenen Zusammenhängen durchaus üblich sind, einziehen, dann liegt das in ihrem Ermessen und erleichtert zumindest die Arbeit für uns.

Ich wollte inhaltlich auf die Kritik eingehen. Es geht vor allem um das OS, aber nicht nur, sondern um die Unsicherheiten. Teilweise haben wir das schon diskutiert. Wir hatten in der letzten Bewertung diese relevante Unsicherheit wegen der Safety, die ist jetzt ausgeräumt. Das war tatsächlich in der ersten Bewertung unzureichend, muss man klar sagen. Jetzt verbleiben aber Unsicherheiten, die wir bereits in der ersten Bewertung alle ausführlich diskutiert haben. Aber nachdem das jetzt so hochgespült wurde, will ich vielleicht doch noch etwas hören.

Zu den Brückentherapien haben wir etwas von der AkdÄ gehört. Können die anderen noch ein Wort dazu sagen? Es war eine der Limitationen. Wie schätzen Sie den Einsatz von Corticosteroiden ein, damit es im Protokoll ist. Auf die potenziell datengetriebenen Änderungen im Studienprotokoll, ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG, will ich nicht eingehen, weil es etwas ist, was die Zulassungsbehörde geprüft hat. Ich glaube, darüber brauchen wir nicht zu diskutieren. Was mir auch wichtig ist, ist die Diskrepanz zwischen Prüfarzt und zentraler Bewertung zum Ansprechen auf die Therapie an Tag 50, die im Vergleichsarm, aber nicht im Interventionsarm vorlag. Das ist etwas, was auffällig ist. Dazu würde ich gerne die Fachgesellschaften hören, wie Sie das einschätzen und ob Sie eine Idee haben, was mögliche Gründe sein könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Dreger und Herr Lenz haben sich gemeldet. Bitte schön, Herr Dreger.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Vielen Dank, Herr Hecken. Vielen Dank, Frau Müller. Zu den Brückentherapien habe ich mich kurz geäußert. Das ist sicher etwas Spezielles und etwas, das sich in die Praxis nicht so übersetzt hat, dass man auf die Brückentherapien verzichtet, weil wir davon ausgehen, dass sie den Patienten stabilisieren und vielleicht sogar die Tumorlast verringern, bevor dann die CAR-T-Zellen zeitgerecht – das ist ganz wichtig, man darf nicht zugunsten der Brückentherapien die CAR-T-Zelltherapie hinausschieben – die Ausgangslage verbessern. Sprich: Wenn wir keine, eine sehr milde oder kaum wirksame Brückentherapie wie die Steroide als einziges erlauben, dann sind die Patienten eigentlich kränker, wenn sie zur CAR-T-Zelltherapie kommen, als hätten sie eine Brückentherapie bekommen. So sind die Ergebnisse durch das Fehlen der Brückentherapie im Verumarm eher verschlechtert als sie die Brückentherapien selbst verschlechtert hätten. Das war der Punkt.

Das Zweite ist eine offene Flanke dieser Studie, die wir heute schon mehrfach angesprochen haben, diese die Diskrepanzen zwischen zentraler und prüfärztlicher Ansprechbeurteilung mit den daraus folgenden Ereignissen, die entweder zu Recht oder zu Unrecht erfolgen. Wir haben in unserer Stellungnahme angemerkt, dass die Bildgebung, die allein für die zentrale Begutachtung, die Remissionsbeurteilung ausschlaggebend ist, nicht die ganze Wahrheit ist. Die teilweise sehr schnell eintretenden Verschlechterungen bei dieser Erkrankung werden durch neue Progressionen überholt, die sich nur klinisch bemerkbar machen und Anlass geben – deshalb ist das vor allem im Vergleichsarm, in dem Salvage-Therapien erlaubt waren – und zu der Schlussfolgerung führen, dass diese Salvage-Therapie ins Leere gelaufen und der Patient wieder progredient ist.

Deshalb bietet es keinen Vorteil, wenn er einer dosisintensivierten Chemotherapie zugeführt wird, wie sie die autologe Stammzelltransplantation darstellt, sondern versucht wird durch andere Salvage-Maßnahmen die Voraussetzung für die autologe Transplantation, von der wir im Gegensatz zur CAR-T-Zelltherapie wissen, dass sie nur dann wirksam sein kann, wenn wir eine sensitive Erkrankung haben, zu verbessern. In dem Moment ist für die Studien ein Ereignis eingetreten, aber sicher in der Intention, dem Patienten zu nützen und nicht zu schaden. Das ist diese Unsicherheit, die nicht gut aussieht, aber aus praktischer Sicht gerechtfertigt ist und nicht unbedingt die Realität schlechter widerspiegelt, vielleicht sogar besser als das, was die zentrale Begutachtung leisten kann. Dabei ist viel Spekulation, aber aus unserer Erfahrung muss man gerade bei dieser Erkrankung solche Faktoren ins Feld führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dreger. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Lenz, Herrn Professor Glaß, Frau Wenzel-Seifert zu dem Komplex und dann Frau Schiller vom GKV-SV. Bitte schön, Herr Professor Lenz.

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Herr Dreger hat schon relativ viel gesagt. Vielleicht noch als Anmerkung zur Bridging-Therapie: Prinzipiell würde ich sagen, in der klinischen Realität bridgt man 80 Prozent. Das heißt, es gibt, würde man sagen, eine signifikante Diskrepanz zwischen dem, was man im klinischen Alltag macht und wie die Studienpopulation war. Man muss allerdings sagen, da extrapolieren wir extrem viel. Aus der dritten Linie wissen wir – dazu gibt es die Daten aus Deutschland –, dass jemand, der gut auf eine Bridging-Therapie anspricht und eine bessere Remission hat und dann CAR-T-Zellen bekommt, besser läuft als derjenige, der nicht anspricht, aber auch der, der nicht gebridgt wurde.

Ob das in der zweiten Linie genauso ist, weiß niemand. Was darüber hinaus kommt: Wir haben keinen Standard für die Bridging-Therapie. Es ist nicht klar, welche Behandlung wirklich sinnvoll ist. Wie intensiv soll man die machen? Herr Dreger hat den Punkt gemacht. Früher – zumindest kenne ich viele Kliniken, die haben das auch so gemacht – haben wir sehr lange gebridgt. Das ist sicherlich nicht sinnvoll. Insofern gibt es hier international keinen Standard. Gibt man Systemtherapie, bestrahlt man nur, reichen Steroide? Welche Chemotherapie macht man? Hier gibt es keinen Standard. Das muss man klar einschränkend sagen. Nur weil wir das in der tagtäglichen klinischen Praxis so machen, bedeutet es nicht, dass das unbedingt immer der beste Weg ist.

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

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Ich wollte zur Bridging-Therapie noch erwähnen: Wir haben zwei Studien mit ziemlich ähnlichen Produkten vorliegen. Die eine hat mit und die andere ohne Bridging-Therapie gearbeitet. Angesichts der vielen Dinge, die Georg Lenz gerade völlig zu Recht ausgeführt hat, ob man das macht oder nicht, ist wissenschaftlich extrem schlecht abgesichert. Wir haben dazu wenig Evidenz, die uns leitet. Aber die Ergebnisse der CAR-T-Zelltherapie scheinen gegenüber diesem Störfaktor offensichtlich einigermaßen robust zu sein; denn im Großen und Ganzen sind die Ergebnisse von TRANSFORM, in der es Bridging gab, und von ZUMA-7, in der das Bridging im klassischen Sinne nicht erlaubt war, ziemlich ähnlich. Das heißt, ich kann sehr gut verstehen, dass man das als Bias-Faktor begreift. Das sehe bis heute auch so. Aber es scheint keinen riesigen Einfluss auf das zu haben, was die CAR-T-Zellen am Ende machen.

Es wäre sehr wünschenswert, wir könnten diese Frage eines Tages wissenschaftlich klären. Das ist sehr schwierig. Es gibt keine finanziellen Interessen, Bridging-Therapie zu untersuchen. Es ein großes Systemversagen, dass solche Fragestellungen nicht aufgeklärt werden können. Aber so ist es. Nur für diese Frage scheint mir der Vergleich von TRANSFORM und ZUMA-7 zu sein, dieser Einflussfaktor ist nicht so furchtbar bedeutsam.

Den anderen Einflussfaktor, den Peter Dreger mit den unterschiedlichen Kriterien, nur Bildgebung oder nicht, genannt hat, könnte man in der Tat in klinischen Studien besser berücksichtigen. Da würde ich die Kritik am Studiendesign aufgreifen und verstehen können. Es gibt bei diesen Patienten durchaus die Möglichkeit, mit wohl definierten Kriterien ohne Bildgebung einen Progress aus bestimmten Beobachtungen zu konstatieren. Das sollte man in zukünftigen Studiendesigns berücksichtigen und kann vielleicht mehr Klarheit bringen. Auch das ist zu Recht als ein Bias gesehen worden, aber wenn es einer ist, ein fast unvermeidbarer und wahrscheinlich auch keiner, der die Interpretation der Studienergebnisse stark beeinträchtigt. Das kann man besser machen, ist aber vielleicht nicht ganz so wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Glaß. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert und Herrn Kranz dazu, dann endlich die sich schon seit Langem gemeldet habende Frau Schiller. Frau Wenzel-Seifert, dann Herr Kranz.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Es tut mir leid, dass ich mich vordränge, aber es ist unglücklich, wenn man hin und her springt. Ich wollte bei Herrn Dreger einhaken. Uns beeindruckt diese Diskrepanz der Beurteilung zwischen Prüfarzt und der zentralen Beurteilung. Ich habe verstanden, dass es unterschiedliche Kriterien gibt, die die Prüfarzte ansetzen, dass man eventuell unter Handlungsdruck steht und diese zentrale Beurteilung mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung stattfindet, die man nicht unbedingt in Kauf nehmen kann. Was ich aber immer noch nicht verstanden habe, auch nicht nach ihrer Erklärung, ist, wie es zu diesem Unterschied zwischen dem Vergleichsarm und dem Interventionsarm kommt; denn eigentlich müsste dieses Problem in beiden Armen bestehen, aber man hat es vor allen Dingen im Vergleichsarm. Es hat gerade für das EFS eine Bedeutung, weil in dieser Therapielinie der kurative Ansatz im Vergleichsarm abgebrochen und auf die nächste Linie verschoben wird, wenn die dann mit CAR-T-Zellen weiterbehandelt werden. Es hat eine Auswirkung. Insofern ist es wichtig, dass wir diese Gruppe genauer beleuchten und erklären oder es zumindest versuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Glaß, ist die Hand alt oder neu?

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Sie war eigentlich alt, aber ich kann etwas dazu sagen, warum es im Vergleichsarm ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann beginnen Sie und anschließend Herr Dreger.

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Es ist so, dass das möglicherweise daraus resultiert, dass keine Bridging-Therapie im Vergleichsarm vorgesehen war. Dadurch waren die Kliniker in der Situation, dass sie, bevor die CAR-T-Zellen zur Anwendung kamen, Patienten vor sich

hatten – Das war im experimentellen Arm anders als im Standardarm. Im Standardarm bekamen die Patienten aus der Apotheke ihre Salvage-Therapie und waren behandelt. Im Experimentalarm saß man auf heißen Kohlen. Der Patient bekam in drei, vier Wochen seine CAR-T-Zellen, die wirksam waren, und durfte zwischendurch nur Steroide bekommen. Dann wurde der Patient spezifisch dort und nicht im Standardarm klinisch instabil. Das wurde klinisch festgestellt. Der Patient hatte, was weiß ich, tastbare Lymphknoten oder wieder eine erhöhte LDH. Das heißt, man stand unter Handlungsdruck, den es nicht im Standardarm, sondern nur in dem anderen Arm gab, weil der Patient nur Steroide bekommt und keine wirksame Therapie. Dann hat sich der eine oder andere Kliniker aus für mich völlig nachvollziehbaren Gründen tendenziell in diesem Arm entschlossen, zu sagen, die Therapie wirkt insgesamt nicht. Ich muss jetzt etwas für den Patienten tun. Ich muss jetzt irgendetwas nehmen, was ich am nächsten Tag habe, weil ich es in der Apotheke bestellen kann. Das war meines Erachtens der Grund, warum so ein Unterschied mit der Beurteilung ist.

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

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Wenn ich das richtig verstanden habe, was Herr Glaß gesagt hat, würde ich gerne widersprechen. Letztlich ist es im Verumarm, also im Prüfarm so, dass diese Beurteilung erst nach der CAR-T-Zelltherapie erfolgt. Dass die Patienten vor der CAR-T-Zelltherapie allesamt progredient sind, ist klar. Deshalb war diese erste Beurteilung, Tag 50 oder was das war, erst danach. Dann ist es so, dass letztlich viele Patienten keinen Progress hatten oder doch schon auf dem Weg des Ansprechens waren. Selbst wenn es noch nicht vollständig war, konnte man davon ausgehen, dass die CAR-T-Zellen weiter wirken und sich das Ganze entsprechend verbessert, während wir im Standard-of-Care-Arm eher noch vor der autologen Transplantation waren, wo es um die Entscheidung ging, machen wir es jetzt, tun wir dem Patienten damit einen Gefallen, wenn er in der Studie bleibt oder nicht. Deshalb waren die Prüfarzte eher verleitet, vom Prüfprotokoll in der Annahme abzuweichen, dass man dem Patienten sonst schadet. Das wäre meine Erklärung für die Diskrepanz zwischen diesen beiden auch von der Struktur her recht unterschiedlichen Armen in dieser Studie.

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

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Ich gehe auch in die Tendenz, was Herr Dreger gerade gesagt hat. Ich glaube, das könnte mit den unterschiedlichen Modalitäten zusammenhängen. Eine Hochdosistherapie ist eine abgeschlossene Therapie. Durch die Applikation der Chemotherapie ist das durch. Eine CAR-T-Zelltherapie ist eine andauernde Therapie. Sie haben die aktiven CAR-T-Zellen. Ich glaube, da ist man – das ist auch in der klinischen Realität so –, auch wenn man den Verdacht auf einen Progress hätte, durchaus in der Position, dass man sagt, ich schaue mir das noch mal 30 Tage oder drei Monate länger an, ob diese CAR-T-Zellen, die im Körper sind, noch funktionieren.

Das ist ein fundamentaler Unterschied zu einer abgeschlossenen Chemotherapie. Wenn ein Arzt sagt, ich habe eine Hochdosis gemacht, es hat nicht funktioniert, kann es den Arzt dazu verleiten – wie es auch passiert ist, dass in 60 Prozent der Fälle die Patienten noch eine CAR-T-Zelltherapie nachfolgend bekommen haben –, den Patienten in ein CAR-T-Zell-Programm einzuschließen. Das kann aus meiner Sicht diese Unterschiede in den zwei Armen sehr gut erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich frage Frau Wenzel-Seifert: Sind Sie ein wenig heller?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ein wenig, aber Herr Kranz fragt, glaube ich, auch dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Kranz kommt jetzt. Herr Kranz und dann Frau Schiller. Dann müssen wir langsam Schluss machen.

**Herr Dr. Kranz:** Ich habe keine Frage zu diesem Komplex, sondern wollte auf die Brückentherapie zurückkommen. Eine Sache wollte ich noch klarstellen. Es klang so, als wäre die zentrale Beurteilung in der Studie ZUMA-7 ausschließlich auf der Basis von radiologischen

Daten erfolgt. Gemäß Protokoll konnte die zentrale Beurteilung ebenfalls auf klinische Daten zurückgreifen, wenn die radiologischen Daten nicht ausgereicht haben. Das nur als Klarstellung.

Was ich auch noch anmerken möchte, ist, dass in der Studie TRANSFORM die Therapieentscheidung doch zentral getroffen wurde. Auch der pU argumentiert wieder so, dass es nicht möglich gewesen sei, die Therapieentscheidung bei einem zentralen verblindeten Komitee zu belassen. Es ist durchaus möglich, das zu tun und dadurch diese Verzerrung zu minimieren.

Herr Glaß, ich habe in Ihrer Argumentation zu den Brückentherapien verstanden, dass Sie die Brückentherapien nicht als so relevant ansehen, weil sowohl in der TRANSFORM-Studie als auch in der ZUMA-7-Studie mit unterschiedlichen Brückentherapie-Regimen letztendlich ein vergleichbares Ergebnis erzielt wurde. In der Argumentation haben Sie aber die Studie BELINDA unterschlagen, in der sich keine Vorteile für die CAR-T-Zelltherapie zeigen. Können Sie vielleicht dazu noch einmal ausführen?

**Herr Prof. Dr. Glaß (GLA):** Die Frage, warum diese beiden Studien positiv geworden sind und BELINDA negativ geworden ist, ist sehr schwer zu beurteilen. Es gibt eine Komponente, dass sich aus den Analysen in der dritten Therapielinie ergeben hat, dass vermutlich das Produkt Tisa-Cel, das in BELINDA untersucht worden ist, an und für sich etwas weniger wirksam ist, als die beiden anderen, also als Liso-Cel und Axi-Cel. Das ist eine Komponente dabei.

In der Tat war es so, dass die BELINDA-Studie mit den Vortherapien anders umgegangen ist und die Zeitabläufe anders waren. Es fällt auf, dass die Zeit vom Einschluss bis zur Applikation der CAR-T-Zellen in der BELINDA-Studie im Vergleich zu den beiden anderen Studien die längste gewesen ist. Das mag dazu geführt haben – das haben meine beiden Kollegen ausgeführt –, dass eine Verzögerung der CAR-T-Zell-Applikation durch ausgiebige Bridging-Therapien nicht zweckmäßig sei. Ich würde sagen, das sind alles Spekulationen, was wir jetzt machen. Aber meine Spekulation wäre: Die Hälfte des Effektes ist darauf zurückzuführen, dass BELINDA negativ war und keinen Vorteil für die CAR-T-Zellen gezeigt hat, dass es ein etwas weniger wirksames Präparat war und die andere Hälfte, dass die Zeitabläufe bis zur Applikation der CAR-T-Zelltherapie in dieser Studie deutlich zu lang waren und den möglichen Effekt der CAR-T-Zellen konterkariert haben. Das wäre meine Interpretation, aber ganz wackliger Boden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe die Hand bei Herrn Lenz oben. Ist die alt oder ist die neu?

**Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO):** Die ist neu. – Kurz zwei Sätze dazu: Herr Glaß hat es ausgeführt. Ich denke, wir dürfen nicht so tun, als ob CAR-T-Zelltherapie CAR-T-Zelltherapie ist, nur weil eine Studie negativ ist. Die unterscheiden sich fundamental durch ihre Aktivierungsdomänen, wie die Expansion ist. Es gibt nicht nur die deutschen Arbeiten, die zeigen, dass Tisa-Cel weniger effektiv als Axi-Cel ist. Das zeigen die französischen Daten in der dritten Therapielinie. Das heißt, es gibt sehr viel Evidenz, dass Tisa-Cel nicht so wirksam ist wie Axi-Cel und Liso-Cel, sodass es irrelevant ist, ob es noch Studien gibt, die zeigen, dass eine CAR-T-Zelltherapie in der gleichen Therapieindikation wirksam ist oder nicht. Wir wissen auch von anderen Ansätzen, dass das gleiche Target targetierbar ist. Aber trotzdem, eine Studie ist positiv, weil es das bessere Medikament ist als das andere, und dann ist die Studie negativ. Das gilt natürlich auch für den CAR-T-Zell-Ansatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dreger hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT):** Nein, das hat sich erledigt. Die beiden Kollegen haben das schon ausgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann sind wir endlich bei Frau Schiller. Frau Schiller, Sie haben die letzte Frage.

**Frau Dr. Schiller:** Vielen Dank. Mein Warten hat sich dahin gehend gelohnt, dass mittlerweile zwei meiner Fragen durch die anderen Bänke abgehandelt wurden. Ich habe noch eine verbleibende und würde gerne auf die Sicherheitsdaten zurückkommen, die die primäre Auflage für die Befristung der Nutzenbewertung waren, dass hier verwertbare Sicherheitsdaten eingereicht werden sollen. Ein verbleibender Kritikpunkt aus der Nutzenbewertung ist, dass die Beobachtungsdauer für Nebenwirkungen systematisch verkürzt war und nur für zielgerichtete schwerwiegende UE länger als fünf Monate durchgeführt wurde. Ich möchte gerne den pU fragen, wie er dieses Vorgehen begründet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Gilead):** Die Beobachtungsdauer war im Vorhinein festgelegt, wie lange die Patienten nachbeobachtet werden sollten. Das entspricht dem, was in onkologischen Studien üblich ist, dass man nicht bis zum Tod sämtliche Sicherheitsendpunkte nachverfolgt, sondern für einen gewissen Zeitraum. Hier spielt sicher auch eine Rolle, dass CAR-T-Zellen einmal appliziert werden im Gegensatz zu Chemotherapie, die durchgängig appliziert wird, sodass man das Ende der Therapie besser abschätzen kann als bei CAR-T. Dementsprechend kann ich nur wiederholen, was im Studienprotokoll steht. Es gab einen vordefinierten Zeitraum. In dem Zeitraum sind alle Sicherheitsdaten erhoben worden. Ich glaube, mit den Ereigniszeitanalysen sehen wir die Sicherheitsprofile der zwei Gruppen sehr gut und können vergleichen und sehen, dass es kaum Unterschiede gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Schiller, zufrieden oder nicht?

**Frau Dr. Schiller:** Das ist, glaube ich, das, was dazu zu holen ist. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller dazu.

**Frau Dr. Müller:** Nur ganz kurz, ich weiß, wir sind spät.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, in der Tat.

**Frau Dr. Müller:** Das ist bei uns noch in der Diskussion, weil man bei einer längeren Beobachtungsdauer potenziell auch Ereignisse unter der Folgetherapie hat. Das wollte ich in diesem Fall nur noch einmal anmerken. Aber wenn jemand etwas vorlegt und das entsprechend differenziert auswertet und ein Modell entwickelt, wäre es interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Welte, Sie haben das letzte Wort.

**Herr Dr. Welte (Gilead):** Vielen herzlichen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich denke, wir haben eine sehr bunte und abwechslungsreiche Diskussion gehört. Herzlichen Dank dafür. Aus unserer Sicht würden wir gerne noch einige Punkte anfügen. Zwar ist die zVT eine andere, aber trotzdem wurde im Vergleich zu Liso einiges dargestellt. Ich glaube, wichtig ist, dass unser Produkt mit Abstand die kürzeste und sicherste Produktion hat. Bei uns ist es so, dass wir 17 Tage im Median von der Apherese bis hin zum fertig hergestellten Produkt brauchen, das durch die Ärzte abrufbar ist. Unsere Qualität liegt bei 98, 99 Prozent, sodass wir wirklich innerhalb der SPECs sind. Das ist wirklich einzigartig. Wie Sie gehört haben, ist die Zeit sehr wichtig.

Es gibt es Studien, die zeigen, wie lange dauert das? Wie lange muss man auf die CAR-T-Zelltherapie warten? Muss man zu lange warten? Dann kann man, wenn man Pech hat, sterben. Wenn man Glück hat, dauert es nur etwas länger, aber dann sind die Ergebnisse schlechter. Dafür gibt es auch Studien. Das haben wir nicht in dieser Studie, weil die zVT in der ZUMA-7 nicht Liso ist. Aber trotzdem, weil wir insgesamt gesprochen haben, ist es wichtig zu sagen, hier gibt es einen Unterschied, der für unser Produkt spricht – gegenüber den anderen Produkten.

Ich glaube, wichtig ist auch, wir haben den Fokus auf die Secondline gelegt. Es gibt aber sehr viele Daten für die Thirdline, das wurde teilweise angesprochen. Wir haben die ZUMA-1, mit

der wir in der Zwischenzeit Sechsjahresdaten haben, die zeigen, dass bei ungefähr 40 Prozent der Patienten der kurative Ansatz gewirkt hat. Wir denken, dass bei den Siebenjahresdaten, die bald kommen, das Gleiche herauskommen wird, weil wir im Plateau sind. Das ist wirklich toll. Wir haben nicht nur Zweijahresdaten – die haben wir nur für die Secondline –, aber für die Thirdline haben wir deutlich mehr Daten. Damit haben wir das am besten untersuchte Produkt im Bereich des DLBCL.

Ich möchte kurz zusammenfassen: In der Gesamtschau zeigt sich aus unserer Sicht ein mindestens beträchtlicher Zusatznutzen. Warum ist das so? Ganz einfach, weil wir einen Vorteil in der Mortalität haben. Ein Vorteil in der Mortalität ist grundsätzlich sehr schwierig, als gering einzuschätzen. Ganz ehrlich, wenn Sie sich das überlegen, gering ist es eher nicht.

Wir haben aber nicht nur das, das hatten wir beim letzten Mal. Aus unserer Sicht haben wir auch einen Vorteil hinsichtlich der Morbidität, und zwar sehen wir bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, weil wir mit den neuen Operationalisierungen eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens sehen.

Last, but not least, und ich glaube, das ist der große Unterschied zur letzten Nutzbewertung, haben wir jetzt zum Glück all die Daten vorlegen können, die eine genaue Abschätzung der unerwünschten Ereignisse und Ereignisraten dafür ermöglichen. Wir sehen, dass sich die positiven und negativen Effekte auflösen. Von daher ist jetzt die Quantifizierbarkeit aus unserer Sicht möglich.

Damit möchte ich gerne schließen. Ich habe das Gefühl, Frau Müller, Sie wollen noch etwas sagen? Wenn jemand noch eine Frage hat, immer her damit, aber das ist unsere Einschätzung dazu. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Klarstellung, Herr Welte: Auch wenn das gelegentlich außer Acht gelassen wird, die Sitzungsleitung habe ich. Die Anhörung ist geschlossen. Ich bedanke mich bei Ihnen für die Zusammenfassung. Ich bedanke mich bei allen, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das zu wägen haben, was heute diskutiert worden ist. Herzlichen Dank. Schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-090-z Axicabtagen-Ciloleucel**

Stand: Juni 2023

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

### Axicabtagen-Ciloleucel

[zur Behandlung des rezidierten /refraktären DLBCL und HGBL, nach einer vorangegangenen Therapielinie]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stammzelltransplantation</li> <li>• Strahlentherapie</li> </ul>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)</li> <li>• Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)</li> <li>• Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)</li> </ul> <p>ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie: Anlage I – CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (Stand 1.1.2023)</p> <p>Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden</li> <li>- 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.</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen- Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.
<b>Antineoplastische Mittel</b>	
Bleomycin L01DC01 Generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Carmustin L01AD01 generisch	Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom).
Cyclophosphamid L01AA01 Generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)</li> </ul>
Cytarabin L01BC01 Generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter</li> </ul> Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>- - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen</li> </ul>
Doxorubicin L01DB01 Generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Etoposid L01CB01 Generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vindesin L01CA03 Generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)
<b>Glucocorticoide</b>	
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
<b>Antikörper-Wirkstoff-Konjugate</b>	
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.
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tafasitamab L01FX12 Minjuvi®	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
------------------------------------	---

### CAR-T-Zellen

Lisocabtagen maraleucel N.N. Breyanzi	Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.
--	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2023-B-090-z (Axicabtagen-Ciloleucel)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 7. Februar 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche .....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews .....	7
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	38
Referenzen .....	42

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
(A)SCT	(autologous) stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Event-free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal centre B-cell
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LBCL	Large B-cell lymphoma
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NOS	Not otherwise specified
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
r/r	relapsed / refractory
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation m *diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, und *hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL)*, *primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *folikuläres Lymphom* und *T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1101 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

---

**Ernst M et al., 2021 [1].**

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

#### **Fragestellung**

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

#### **Methodik**

##### Population:

- individuals with a confirmed diagnosis of DLBCL
- We considered individuals with r/r DLBCL.

##### Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment, for example, standard treatment (e.g. chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation and allogenic stem-cell transplantation). Co-interventions would have been required to be comparable between intervention groups.
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

##### Endpunkte:

- Overall survival, Quality of life, Treatment-related mortality, adverse events (AEs), Progression-free survival (PFS), Response to treatment

##### Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and EMBASE until September 11th, 2020.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies.
- 38 ongoing studies, including three RCTs.
- Ten studies are awaiting classification due to completion with no retrievable results data or insufficient data to justify inclusion.

##### Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two

studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.

- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogeneic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

#### Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was high for all studies, in particular, due to incomplete follow-up and the absence of blinding. None of the included studies had a control group so that no adequate comparative effect measures could be calculated. The duration of follow-up varied substantially between studies, in particular, for harms. Our certainty in the evidence is very low for all outcomes.

#### Studienergebnisse:

- Overall survival was reported by eight studies (567 participants). Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on overall survival.
- Two studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up (12 months or 18 months) described improvements of quality of life measured with the EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale (EQ-5D-5L VAS) or Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on quality of life.
- None of the studies reported treatment-related mortality.
- Five studies (550 participants) reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99% and 100% for any grade adverse events and 68% to 98% for adverse events grade  $\geq 3$ . In three studies (253 participants), 56% to 68% of participants experienced serious adverse events, while in one study (28 participants), no serious adverse events occurred. CAR T-cell therapy may increase the risk of adverse events and serious adverse events but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- The occurrence of cytokine release syndrome (CRS) was reported in 11 studies (675 participants) under use of various grading criteria. Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014. CAR T-cell therapy may increase the risk of CRS but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- Nine studies (575 participants) reported results on PFS, disease-free survival or relapse-free survival. Twelve-month PFS rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12 and 18 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on progression free survival.
- Thirteen studies (620 participants) provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on complete response rates.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

## 3.2 Systematische Reviews

---

### Shargian L et al., 2022 [6].

Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

The aim of the present study was to compile all evidence and compare the efficacy and safety of CAR-T therapy versus high-dose chemotherapy followed by ASCT as second-line treatment for R/R large B-cell lymphoma (LBCL).

#### Methodik

##### Population:

- Patients with R/R LBCL.

##### Intervention:

- anti-CD19 CAR-T Therapy

##### Komparator:

- high-dose salvage chemotherapy followed by ASCT (standard of care, SOC)

##### Endpunkte:

- Primary outcomes included both event-free survival (EFS) and overall survival (OS). Secondary outcomes included overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS) and safety. OS was defined as the time from randomisation to death from any cause.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed until February 2022, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library, until January 2022.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, only three trials fulfilled the inclusion criteria.

## Charakteristika der Population:

- Our analysis included 865 patients

TABLE 1 Characteristics of trials

	ZUMA-7 Locke et al. <sup>15</sup> 2021	BELINDA Bishop et al. <sup>16</sup> 2021	TRANSFORM Kamdar et al. <sup>14</sup> 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 <sup>2</sup> X3d	Flu 25/Cy250mg/m <sup>2</sup> X3d	Flu 30/Cy300mg/m <sup>2</sup> X3d
Cell dose	2 × 10 <sup>6</sup> cell/kg	0.6–6 × 10 <sup>8</sup> cells Median 2.9 × 10 <sup>8</sup>	1 × 10 <sup>8</sup> cells
<i>SOC arm</i>			
Salvage regimen	ICE DHAP GDP ESHAP	ICE DHAP GDP GEMOX	ICE DHAP GDP
Cycle number	2–3	2 (Switching allowed)	3

Abbreviations: DHAP, dexamethasone-cytarabine-cisplatin; ESHAP, etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin; FL3B, follicular lymphoma grade 3B; GDP, gemcitabine-dexamethasone-cisplatin; GEMOX, gemcitabine-oxaliplatin; ICE, ifosfamide-carboplatin-etoposide; PD, progressive disease; PMBL, primary mediastinal B cell lymphoma; RD, refractory disease; sAAIPI, second-line age-adjusted International Prognostic Index; US, United States.

## Qualität der Studien:

- The ZUMA-7 and BELINDA trials were judged as low risk of selection bias in terms of randomisation generation and allocation concealment. In the TRANSFORM trial, which was published as an abstract, methods of allocation concealment and generation were not reported. Blinding of patients and personnel was not done in all trials. All trials were judged as low risk of attrition bias, and at low risk of selective outcome reporting bias as clinically important outcomes including OS were well addressed.

## Studienergebnisse:

- OS:

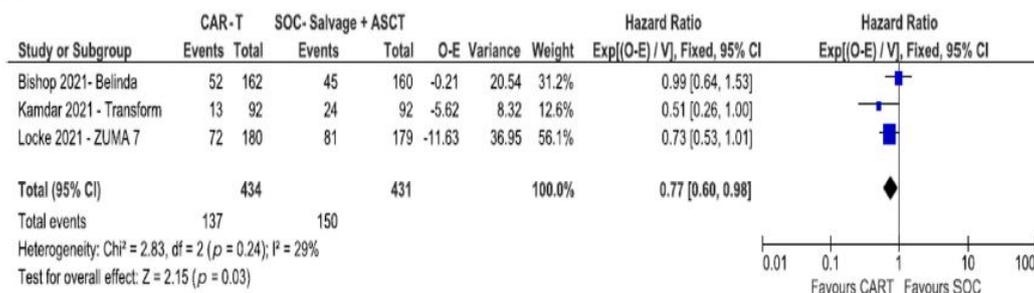


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

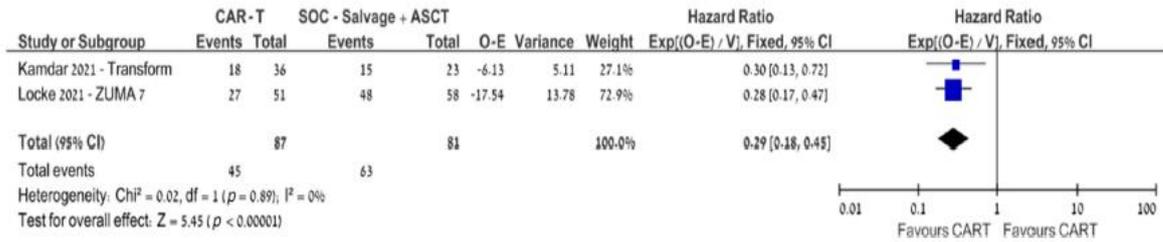


FIGURE 3 Event-free survival

- The advantage in terms of EFS with CAR-T therapy remained consistent across subgroup analyses among patients with High-grade B-cell lymphoma (HGBL) (HR 0.57, 95% CI 0.38–0.87;  $I^2 = 22\%$ , 179 patients, three trials) and Germinal centre B-cell (GCB) cell of origin (HR 0.47, 95% CI 0.36–0.62;  $I^2 = 59\%$ , 402 patients, three trials).
- among non-GCB patients, the EFS advantage was not statistically significant (HR 0.87, 95% CI 0.58–1.32;  $I^2 = 80\%$ , 170 patients, three trials)
- Subgroup analysis of EFS among patients aged  $>65$  years also favoured CAR-T therapy over SOC (HR 0.29, 95% CI 0.18–0.45;  $I^2 = 0\%$ , 168 patients, two trials).
- Safety:

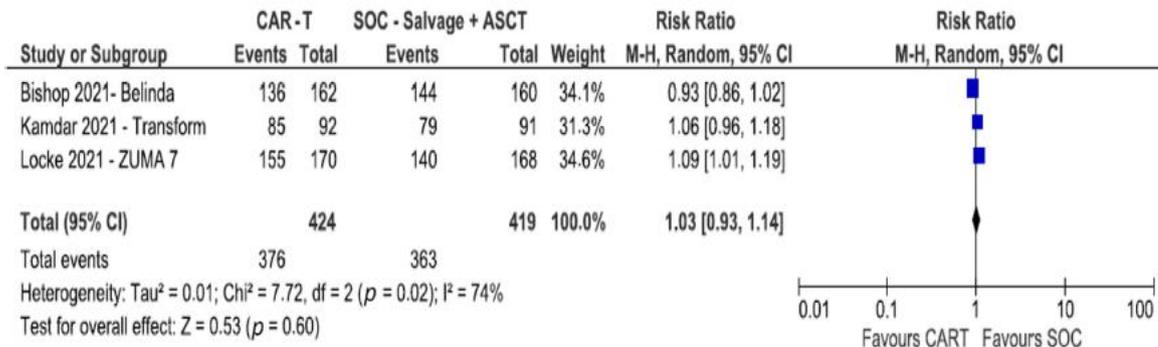


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

- Regarding haematological toxicity, there was an increased risk of Grade III–IV neutropenia among CAR-T therapy patients, 257/424 (61%) in the CAR-T therapy arm versus 178/419 (42%) in the SOC arm (RR 1.41, 95% CI 1.06–1.90;  $I^2 = 79\%$ , REM, three trials).
- However, the risk of febrile neutropenia, was decreased among CAR-T therapy patients compared to the SOC arm, 40/424 (9%) versus 110/419 (26%) (RR 0.33, 95% CI 0.13–0.88;  $I^2 = 85\%$ , REM, three trials).
- Also, the risk of Grade III–IV thrombocytopenia was significantly decreased in the CAR-T therapy arm versus the SOC arm, 122/424 (29%) versus 229/419 (55%) (RR 0.52, 95% CI 0.28–0.95;  $I^2 = 92\%$ , REM, three trials).
- There was no difference in the risk of Grade III–IV anaemia between the two arms

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, treatment of patients with LBCL refractory or relapsing early after front-line therapy has been considered an unmet need for the last several decades. Pooled analysis of three pioneering trials demonstrated that CAR-T therapy has significantly superior outcomes compared to the SOC. This analysis demonstrates that early administration of

CAR-T therapy provides a statistically significant survival advantage. Nevertheless, results are quite preliminary. Longer follow-up and future trials designed to compare CAR-T therapy with and without bridging to ASCT are needed to confirm these results and determine the optimal sequencing of CAR-T therapy in the management of R/R LBCL.

#### *Kommentare zum Review*

Several limitations of our analysis merit consideration. The main limitation lies in the fact that CAR-T therapy is an innovative treatment, researched in randomised studies only in the last 2 years with preliminary results only recently published. We therefore have a very small number of studies, one of which has only been published as an abstract. The median follow-up time, ranging between 6 and 24 months, is much too short and impairs our ability to draw strict conclusions. Another important limitation is the variability in the design of the studies, translating into high heterogeneity between the studies, especially between the BELINDA trial and the other two trials. Even though there are many similarities between the trials, still there are two major differences: first, the definition of EFS in each of the trials.

Es liegt ein weiterer SR zu ähnlicher Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ying Z et al., 2022 [8].

---

#### **Thuresson, PO et al., 2020 [7].**

A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large b cell lymphoma

#### **Fragestellung**

The aim of our clinical systematic literature review (SLR) was to identify current clinical evidence on pharmacologic options for the specific population of patients with R/R DLBCL who were ineligible for, or relapsed following stem cell transplantation (SCT). A secondary objective was to assess the feasibility of conducting an indirect treatment comparison (ITC) or network meta-analysis (NMA) to evaluate the relative efficacy and safety of pola-BR versus other relevant treatments for R/R DLBCL.

#### **Methodik**

##### Population:

- adults with R/R DLBCL who are receiving second or third-line (or beyond) therapy and are ineligible for, or relapse following, SCT

##### Intervention/Komparator:

- licensed or investigational treatments as second- or later-line therapy were included

##### Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), complete response (CR), overall response rate (ORR), safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases (Embase, MEDLINE, and The Cochrane Library) were searched for relevant English-language publications on 10 June 2019

### Qualitätsbewertung der Studien:

- A quality assessment of included RCTs and observational studies was performed using the Cochrane Collaboration tool and the Downs and Black checklist.

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N = 20 studies, including seven RCTs [11, 17–22] and 13 prospective, observational or single-arm trials [9, 23–34].

#### Charakteristika der Population:

Table 1 Outcomes for each of the interventions covered by the 19 included studies identified by the systematic literature review

Intervention	No. studies	ORR, %	CR %	Median PFS, months	Median OS, months	EFS, %	Median DOR, months	References
Axicabtagene ciloleucel	1	82	58	7.3 <sup>h</sup>	NR		8.1	[27]
BR	2	46–63	15–37	3.6–6.7	NR [30]		17.3	[28, 32]
GDP	1 <sup>a</sup>	63 (vs 55)	29 (vs 38)	17.1 (vs 6.0) <sup>i</sup>	17.0 (vs 7.0)	19.6 (vs 11.1) <sup>j</sup>		[17]
Gemcitabine + vinorelbine	1	50	14		12.9			[29]
ESHAP	1 <sup>b</sup>	62 (vs 60)	37 (vs 36)					[18]
Inotuzumab ozogamicin + R	1 <sup>c</sup>	41 (vs 44)	13 (vs 13)	3.7 (vs 3.5)	9.5 (vs 9.5)			[20]
Lenalidomide	4 <sup>d</sup>	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 <sup>e</sup>	37 (vs 14)	11 (vs 0)	5.3 (vs 2.6)	10.2 (vs 7.6)			[19, 35]
Pixantrone + R	1 <sup>f</sup>	62 (vs 44)	36 (vs 22)	7.3 (vs 6.3)	13.3 (vs 19.6)			[22]
Pola-BR	1 <sup>g</sup>	48.0 (vs 18)	42.5 (vs 15)	7.6 (vs 2.0)	12.4 (vs 4.7)	31.6 (vs 5.3) <sup>k</sup>	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

<sup>a</sup> In this trial, GDP was compared with ESHAP

<sup>b</sup> In this trial, ESHAP was compared with R-ESHAP

<sup>c</sup> In this trial, inotuzumab ozogamicin plus rituximab was compared with the investigator's choice of treatment (inotuzumab ozogamicin plus rituximab)

<sup>d</sup> In this trial, lenalidomide was compared with the investigator's choice of treatment (gemcitabine, rituximab, etoposide, or oxaliplatin)

<sup>e</sup> In this trial, pixantrone was compared with the investigator's choice of treatment (vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, or gemcitabine)

<sup>f</sup> In this trial, pixantrone plus rituximab was compared with gemcitabine plus rituximab

<sup>g</sup> In this trial, pola-BR was compared with BR

<sup>h</sup> Independent review committee-assessed

<sup>i</sup> Digitized estimate from the Kaplan-Meier curve

<sup>j</sup> Three-year EFS rate shown

<sup>k</sup> One-year EFS rates shown

### Qualität der Studien:

- Among the seven included RCTs, the studies by Sehn et al. [11] and Pettengell et al. [21] appeared to have the lowest risk for bias.

### Studienergebnisse:

- Endpoint definitions varied between studies limiting potential comparisons. The International Working Group (IWG) 1999–NHL guidelines were the most commonly used criteria to define CR.
- Eleven studies reported median overall survival (OS) [11, 19–22, 25, 26, 29–32] with estimates ranging 5.0–22.2 months (Table 1; in two studies, median OS was not reached). An improvement in median OS was observed with the addition of pola to BR [HR 0.42 (95% CI 0.24–0.75)] [11]. Similarly, median OS for pixantrone was higher than the investigator's choice comparator [HR 0.79 (95% CI 0.53–1.18)]; however, the difference was not statistically significant [21]. In the PIX-306 trial, median OS was lower with pixantrone + rituximab than with gemcitabine + rituximab [22].

- Median OS for R-GemOx ranged from 9.1 [25] to 11.0 months [26], and median OS with tisagenlecleucel ranged from 11.1 [30] to 22.2 months [31]. In addition, three studies reported 1-year OS rates [11, 25, 30]. The OS rate at 1 year was 52% with pola-BR (vs. 24% with BR alone) [11], 48% with tisagenlecleucel [30], and 41% with R-GemOx [25].
- Safety: There was some variation in the safety results presented in the studies; therefore, direct comparisons were not feasible. Rates of anycause adverse events (AEs) were similar with pola-BR vs. BR alone (100% vs. 97.4%) [11]. The most common Grade 3/5 AEs that were higher with addition of pola to BR were cytopenias, febrile neutropenia, and infections [11]. Grade 3/4 AEs occurring in >5% of patients treated with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin were anemia and leukopenia [17].
- Similarly, common Grade 3/4 AEs with R-GemOx were neutropenia (43%), peripheral neuropathy (7%), and thrombocytopenia (43%) [25].

#### Network-Building Analysis:

- It was not possible to construct a connected network of evidence using data from either RCTs or the broader post-hoc study inclusion. Because of this, conducting an NMA was deemed unfeasible.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

These findings highlight the paucity of published RCTs to establish the comparative efficacy of treatments for R/R DLBCL, and demonstrate a fragmented treatment landscape and lack of standard of care in this setting.

#### Referenzen:

11. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):1683.
17. Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(1):41–6.
18. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, et al. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(2):125–8.
21. Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol*. 2016;174(5):692–9.
22. Salles GA, Jurczak W, Andorsky DJ, et al. Results of a Phase 3 randomised multicenter study comparing pixantrone + rituximab with gemcitabine + rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4189

### 3.3 Leitlinien

---

#### Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4,5].

*Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).*

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie

#### Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu

optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültig bis: 30.10.2027

### Recherche/Suchzeitraum:

- Vom 10.06.2012 bis zum 10.06.2022.
- Am 09.06.2020 fand eine Suche nach relevanten Leitlinien statt. Es wurde jeweils mit den Suchbegriffen „aggressiv“, „diffus“, „DLBCL“, „Lymphom“ und „Hodgkin“ in der Datenbank des Guideline International Networks ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net), GIN) sowie systematisch in Medline nach relevanten Leitlinien gesucht
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Website des IQWiG/G-BA mit den Suchbegriffen „DLBCL“ und „Lymphom“ nach Dossierbewertungen gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient\*innen mit einem DLBCL beziehen.

### LoE/GoR

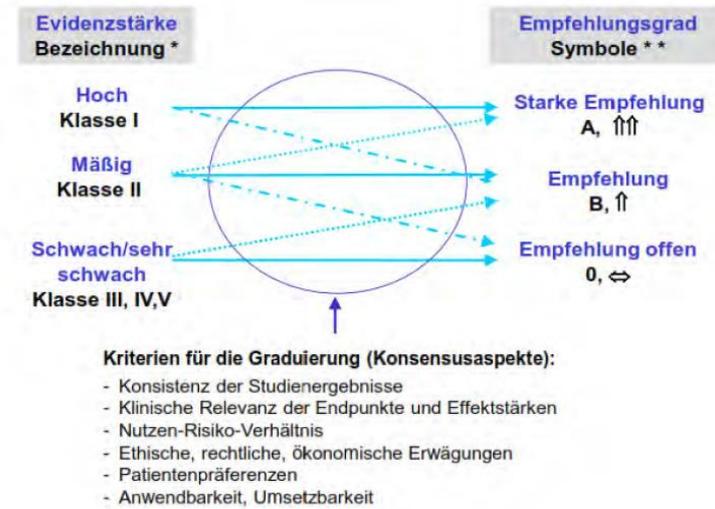
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

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

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

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



\*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

\*\* : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [777]

## Empfehlungen

### 7. Besondere Subgruppen

#### 7.1. Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit lymphoma)

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2022
<b>EK</b>	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen mit einer in diesem Kapitel thematisierten Entität geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	
7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[257] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

<b>7.3</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>	<b>2022</b>
<b>EK</b>	Die Therapie des DLBCL, NOS sollte außerhalb von klinischen Studien nicht von genetisch definierten Subgruppen abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	
<b>7.4</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2022</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	<a href="#">[203]</a> , <a href="#">[204]</a> , <a href="#">[113]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	
<b>7.5</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2022</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	DLBCL mit alleiniger <i>MYC</i> Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	<a href="#">[203]</a> , <a href="#">[204]</a> , <a href="#">[113]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Konsens	
<b>7.6</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>	<b>2022</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Außerhalb von klinischen Studien sollen DLBCL/high-grade B-Zell Lymphome mit <i>MYC</i> Translokation und <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> Translokation analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	<a href="#">[203]</a> , <a href="#">[204]</a> , <a href="#">[113]</a> ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

## Empfehlungen Rezidivtherapie

### 8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2022
<b>EK</b>	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>B</b>	Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten.  CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[551], [552]  ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBST konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient\*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, 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 autoPBST. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient\*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 %  $\geq 65$  Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient\*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen sAAPI (2-3). Von 180 Patient\*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient\*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398;  $P < 0,0001$ ). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient\*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9;  $P < 0,0001$ ]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730;  $P = 0,027$ ). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad  $\geq 3$  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  $\geq 3$  bei 11 (6%) Patient\*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades  $\geq 3$  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>B</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
<b>EK</b>	Patient*innen, die nach 2-3 Zyklen Induktionstherapie PET/CT-basiert mindestens eine partielle Remission erzielen, sollen eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund:

1995 konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Transplantation einer alleinigen Immunchemotherapie bei der Zweitlinienbehandlung aggressiver NHL überlegen ist. Der Erfolg hängt von den auch aus der primären Therapie bekannten klinischen Risikofaktoren des IPI und dem Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie ab [541], [555], [556]. Es ist Praxis, vor HDCT eine konventionelle Salvagetherapie zur Verminderung der Tumormasse durchzuführen. Die etablierten Protokolle zur Induktionsbehandlung in der Zweitlinie enthalten Substanzen, die in der Primärtherapie nicht verwendet wurden oder wirksame Substanzen der primären Therapie in veränderter Dosierung und Applikationsform (z.B. Dauerinfusion anstelle von Bolusgabe). Als Standard gilt eine **Platinbasierte Polychemotherapie**. Nach dem Wirksamkeitsnachweis für **Rituximab** in der Primärtherapie wurden auch die konventionellen Chemotherapiekombinationen der Salvagetherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert.

In einer randomisierten Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patient\*innen, die ohne Rituximab vorbehandelt waren, die Anwendung einer solchen Kombination der alleinigen Salvage-Chemotherapie überlegen ist [557]. Es ist ungeklärt, ob bei Vorbehandlung mit Rituximab eine Re-Therapie mit dem Antikörper sinnvoll ist und ein erneutes Ansprechen erwartet werden kann. Obwohl nicht eindeutig durch prospektiv randomisierte Studien als unterlegen bewiesen, findet in der Praxis keine Verwendung reiner Chemotherapie-Protokolle zur Induktion in der 2. Therapielinie mehr statt, sondern es erfolgt die kombinierte Gabe mit dem CD-20 Antikörper Rituximab.

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosisstherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient\*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltete. Bei diesen Patient\*innen wurde eine Gesamtansprechraten der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

Ein weiterer randomisierter Vergleich im Kontext der autologen SZT zwischen zwei platinhaltigen Salvagetherapien verglich das etablierte **R-DHAP** Schema mit einer Kombination aus Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin (**R-GDP**). Hierbei erwies sich R-GDP als gleich effektiv aber deutlich weniger toxisch als R-DHAP, so dass R-GDP gegenwärtig als Standard der Induktionstherapie in der Zweitlinie angesehen werden kann [554]. Für Patient\*innen mit vorgeschädigter Niere stehen als Alternativen R-ICE mit Carboplatin oder R-GemOx(aliplatin) zur Verfügung.

Ein Versuch, Rituximab durch den alternative anti-CD 20 Antikörper Ofatumumab zu ersetzen, erbrachte keine positiven Resultate [540].

Patient\*innen, die mindestens eine partielle Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten in der Regel eine konsolidierende Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Patient\*innen, die keine Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten wegen mangelnder Erfolgsaussichten in der Regel keine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation. Die meisten prospektiven Studien die in diesem Bereich verschiedene Modalitäten der Induktionstherapie oder den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantat selbst untersuchten, führten diese nur bei Vorliegen einer partiellen oder vollen Remission durch. Nicht gesichert, weil nicht extensiv untersucht, ist der Stellenwert einer **autologen Stammzelltransplantation** bei Patient\*innen, die nur eine stabile Erkrankung bei aber guter Krankheitskontrolle erreicht haben. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass solche Patient\*innen unter Umständen nach einer weiteren, differenter Immunchemotherapie nach einer autologen SZT längerfristige Remissionen in mehr als 40% der Fälle erreichen konnten [558].

Da durch eine alleinige Immunchemotherapie in der Zweitlinientherapie keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden können, erhalten Patient\*innen mit rezidiviertem DLBCL nach erfolgter Induktionstherapie eine **Hochdosischemotherapie** (HDCT) mit nachfolgender **autologer Stammzelltransplantation** (autoPBSCT). Eine Vielzahl von nicht-randomisierten Studien ergab sehr gute Resultate für das progressionsfreie Überleben, die eine Überlegenheit von HDCT und autoPBSCT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie vermuten ließen [559], [560], [561], [562]. Die PARMA-Studie verglich bei Patient\*innen mit gutem Ansprechen (CR, PR) auf eine Vorphase mit 2 Zyklen DHAP die Wirksamkeit von 3 weiteren Zyklen DHAP mit einer HDCT (BEAC: BCNU, Etoposid, ARA-C, Cyclophosphamid) und zeigte einen signifikanten Vorteil für die Hochdosistherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Überleben. Dieser Vorteil konnte auch in einer langfristigen Nachbeobachtung der Patient\*innen bestätigt werden. Die HDCT gilt seither als Standardvorgehen für alle Patient\*innen mit chemotherapie-sensiblen Rezidiv eines aggressiven NHL.

Zu den am meisten verwendeten HDT-Protokollen zählen **BEAM** (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) und **CVB** (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). Im Fall von Versorgungsengpässen kann BCNU durch Thiotepa ersetzt werden [563]. Protokolle unter der Verwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI-Cyclophosphamid) sind wegen der in der Primärtherapie durchgeführten Radiatio häufig nicht anwendbar. Busulfan-haltige Protokolle zeigen in nicht-randomisierten Studien eine angemessene Aktivität gegen NHL [564], [565].

Ob in dieser Situation einen gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie Überlebensvorteile bieten könnte, kann aus den aktuell verfügbaren randomisierten Studien bei Patient\*innen mit frühem Rezidiv oder Progress nicht sicher abgeleitet werden. Diese Frage sollte in Studien geklärt werden.

#### Referenzen:

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

540. van Imhoff G, McMillan A, Matasar M, Radford J, Ardeschna K, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab versus Rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. J Clin Oncol. 2017;35:544-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>

554. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

### 8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient\*innen

Die Prognose von Patient\*innen nach Rezidiv bzw. Progress eines DLBCL, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, war in der Vergangenheit wegen fehlender gut verträglicher und zugleich wirksamer Therapieoptionen begrenzt. Die Patient\*innen mit primär refraktärer Erkrankung wiesen dabei ein besonders ungünstigen Krankheitsverlauf auf. Die mediane Überlebenszeit wurde in einer Analyse aus einer prospektiv

randomisierten Erstlinien-Studie in dieser Situation mit weniger als 6 Monaten ermittelt [566]. Mit der Einführung neuer Therapiemodalitäten wie der Therapie mit Antikörpern, „antibody-drug conjugates“ (ADC), CAR T-Zellen oder zukünftig bispezifischen Antikörpern kann jetzt aber auch vielen älteren Patient\*innen mindestens eine Therapieoption angeboten werden, die zumindest Aussicht auf eine langanhaltende Remission bieten kann.

### 8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> <li>weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder</li> <li>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder</li> <li>Tafasitamab und Lenalidomid</li> </ul> angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	<a href="#">[567]</a> , <a href="#">[568]</a> , <a href="#">[569]</a> , <a href="#">[570]</a> ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Sicherheit ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtansprechrate (ORR) ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Kontrolle ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund:

Es gibt mehrere zugelassene und verfügbare Optionen in der Therapie von nicht Hochdosis-fähigen Patient\*innen in der Zweitlinie, die nicht gegeneinander in prospektiven Studien getestet wurden, so dass keine Aussagen zu den jeweiligen Nutzen-Risiko Profilen im Vergleich untereinander gemacht werden kann. [...] Als Standardtherapie von Patient\*innen mit rezidiviertem DLBCL, die sich nicht für eine HDCT und autoPBSCT Stammzelltransplantation eignen, hat sich die Kombination von **Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin** etabliert [550], [571]. Die Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) hat im klinischen Alltag bei sehr alten und komorbiden Patient\*innen zur Remissionsinduktion vor allem wegen der guten ambulanten Durchführbarkeit einen Stellenwert erlangt [572], [573]. Die relativ guten Ansprechraten (Overall Response Rate 32% - 61%) werden allerdings nur vereinzelt von längerfristigen Remissionen begleitet, so dass die Kombination BR in der Regel in palliativer Intention verabreicht wird. Die Kombination ist nicht in prospektiv randomisierten Studien geprüft.

Mit **Polatuzumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient\*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient\*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.7 Monaten (95%-KI: 2.1 - 4.5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6.2 - 13.9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4.7 Monaten (3.7 - 8.3) auf 12.4 Monaten (9.0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient\*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20.0 bis 22.5 Monaten) für diese Patient\*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient\*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E), ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

Der anti-CD19 Antikörper **Tafasitamab** hat als Monosubstanz bei rezidivierten DLBCL Patient\*innen, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autoSZT eignen, eine Gesamtansprechrate von 26% bei

guter Verträglichkeit gezeigt, was Anlass zur Weiterentwicklung geboten hat [577]. Diese erfolgte dann aufgrund präklinischer Daten in Kombination mit Lenalidomid in der L-MIND Studie [568], [578]. In dieser multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-2-Studie wurden Patient\*innen über 18 Jahre mit histologisch gesichertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom rekrutiert, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit ein bis drei systemischen Therapien (mit mindestens einer anti-CD20-Therapie) ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung hatten, die keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie und konsolidierende autologe Stammzelltransplantation waren, einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status von 0-2 hatten und bei Studienbeginn eine messbare Erkrankung aufwiesen. Die Patient\*innen erhielten Tafasitamab intravenös (12 mg/kg) und orales Lenalidomid (25 mg/Tag) für bis zu 12 Zyklen (je 28 Tage), gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie (bei Patient\*innen mit stabiler Erkrankung oder besser) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient\*innen mit einem objektiven Ansprechen gemäß den Ansprechkriterien der International Working Group für maligne Lymphome von 2007, also nicht PET-basiert [55]. Zwischen 01.2016 und 11.2017 wurden 156 Patient\*innen gescreent, 81 wurden rekrutiert, von denen 80 mindestens eine Dosis von sowohl Tafasitamab als auch Lenalidomid erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,2 Monate und 48 (60%; 95%-KI: 48-71) von 80 auswertbaren Patient\*innen hatten ein objektives Ansprechen: 34 (43%; 95%-KI: 32-54) eine komplette Remission und 14 (18%; 95%-KI: 10-28) eine partielle Remission. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse  $\geq$  Grad 3 waren Neutropenie (48%), Thrombozytopenie (17%) und febrile Neutropenie (12%), was allein durch die Komedikation mit Lenalidomide erklärbar ist. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 41 (51 %) von 81 Patient\*innen auf. Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren Lungenentzündung (6%), febrile Neutropenie (6%), und Lungenembolie (4%). Aufgrund der L-MIND Ergebnisse wurde die Zulassung bei der EMA beantragt, es erfolgte im Juni 2021 eine positive Begutachtung und Empfehlung durch das „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“, so dass die Zulassung in 2021 erfolgt ist.

Von großem Interesse sind Überlebensdaten. Auch wenn sich die üblichen Risikofaktoren für Überlebensparameter auch innerhalb der L-MIND Studie wiederfinden, so scheint sich nach etwa 30 Monaten ein Plateau für das PFS und OS in dieser Studie zu bilden [579], [567].

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit  $\geq$  2 vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [580].

#### Referenzen:

550. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028/>
568. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati A, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
569. Sehn L, Herrera A, Flowers C, Kamdar M, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>
571. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>
572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
573. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim S, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:2103-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650408/>
580. Maddocks K, Duell J, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Liberati A, de Vos S, et al. Long-term subgroup analyses from L-Mind, a phase II study of Tafasitamab (MOR208) combined with Lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020;136:19-21

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2022
<b>EK</b>	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

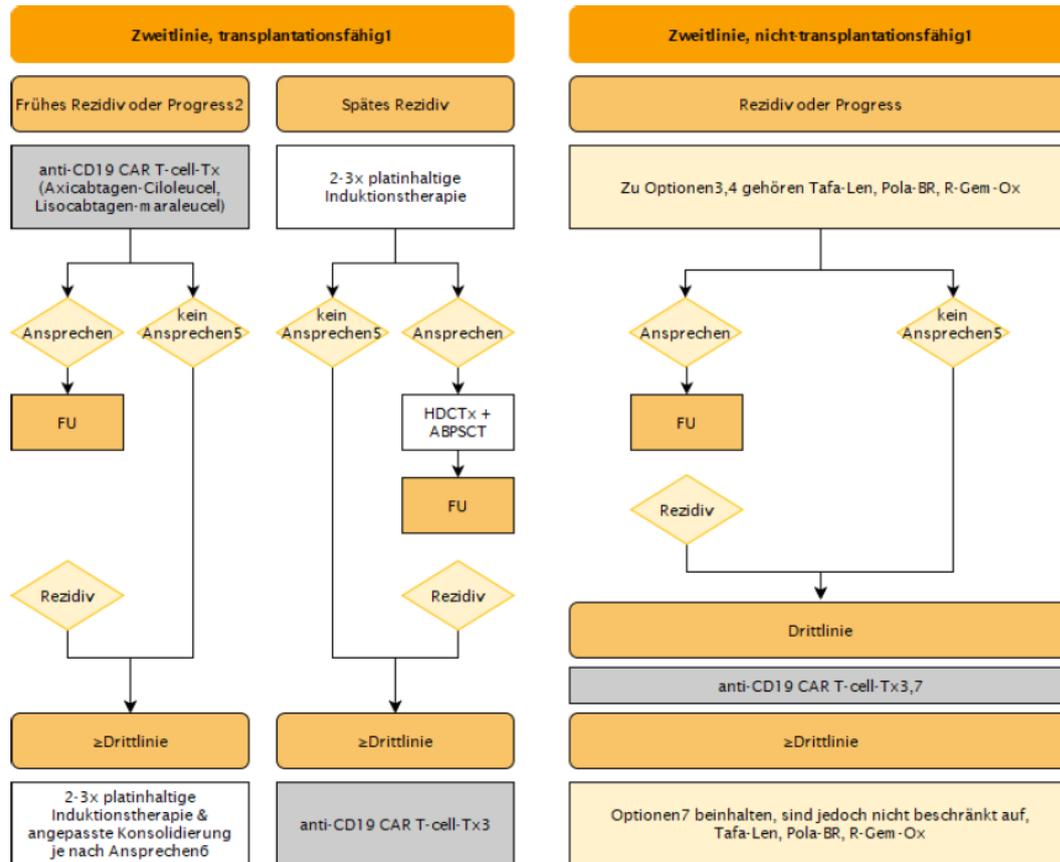
8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[257] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

#### 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**

<sup>1</sup> 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.  
<sup>2</sup> Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.  
<sup>3</sup> 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.  
<sup>4</sup> Patient\*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.  
<sup>5</sup> Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.  
<sup>6</sup> Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.  
<sup>7</sup> In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

ABPSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

### 8.4.1. Therapie des ≥ 2. Rezidivs in primär kurativer Intention

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2022
<b>EK</b>	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
<b>EK</b>	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im $\geq 2$ . 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
<b>EK</b>	Für Patient*innen im $\geq 2$ . 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
<b>EK</b>	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 $\geq 2$ . 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
<b>EK</b>	<p>Für Patient*innen im <math>\geq 2</math>. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder</li> <li>• Tafasitamab und Lenalidomid oder</li> <li>• einer konventionellen Immunchemotherapie oder</li> <li>• zielgerichteten Substanzen oder</li> <li>• einer Bestrahlung</li> </ul> <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p>	
	Starker Konsens	

##### Hintergrund:

Grundsätzlich sind keine prospektiv vergleichenden Studien zu den verschiedenen Therapieoptionen verfügbar, so dass für jede\*n Patient\*in das Nutzen-Risiko Verhältnis aller Optionen individuell abzuwägen ist.

Die Datenlage zu **Polatuzumab** Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, sowie für **Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid** ist in der Zweitlinientherapie beschrieben und diskutiert (siehe Kapitel 8.3.2).

Die Indikation zu einer erneuten Immunchemotherapie ist vor allem von der Art der Vortherapien und der Dauer der letzten Remission abhängig. Es gibt keine Hinweise, dass eine Polychemotherapie in einer palliativen Therapiesituation einen Vorteil hinsichtlich Überlebensendpunkten oder Lebensqualitätsaspekten gegenüber einer Monotherapie, jeweils in Kombination mit einem CD20 Antikörper, hat. Polychemotherapien sind jedoch regelhaft toxischer als Monotherapien, so dass die

Indikation für eine Polychemotherapie mit Blick auf das palliative Therapieziel in der Regel kritisch zu stellen ist.

Es gibt zahlreiche verfügbare geno- und zytotoxische Medikamente, die hier nicht alle diskutiert werden können. Unterschiede liegen in der Applikationsform (intravenös zum Beispiel Pixantrone, Gemcitabin, Bendamustin oder oral zum Beispiel Etoposid oder Trofosamid), und vor allem dem Nebenwirkungsspektrum. Die Indikation für einen bestimmten Wirkstoff wird durch viele Faktoren beeinflusst. Sie richtet sich in der Regel nach den bereits stattgehabten Therapien, um erfolglose Wiederholungen zu vermeiden, nach bestehenden Komorbiditäten, deren Verschlechterung durch bekannte Nebenwirkungen zu erwarten wäre, und nach Alter, Allgemeinzustand und zu erwartender Überlebenszeit, um die Therapieintensität an diese Gegebenheiten anzupassen. In der größten Studie wurde die Kombination von **Pixantrone** und **Rituximab** gegen **Gemcitabin** und **Rituximab** prospektiv randomisiert geprüft [602]. Diese Arbeit bietet einen Anhalt, welche Ergebnisse mit diesem palliativen Ansatz zu erwarten sind. Insgesamt wurden 312 Patient\*innen randomisiert (mittleres Alter 73 Jahre). Das mediane PFS betrug 7,3 Monate mit Pixantron + Rituximab (PIX + R) und 6,3 Monate mit Gemcitabin + Rituximab. Das mediane OS betrug 13,3 Monate mit PIX + R und 19,6 Monate mit GEM + R. Die ORR betrug 61,9% bzw. 43,9% und die CR-Rate 35,5% bzw. 21,7%. **Bendamustin in der Kombination mit Rituximab** erscheint im indirekten Vergleich etwas weniger effektiv [572]. In einer Phase II Studie betrug die ORR 45,8% (CR Rate 15,3%, PR Rate 30,5%). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten. Zu den hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gehörten Neutropenie (36 %), Leukopenie (29 %), Thrombozytopenie (22 %) und Anämie (12 %). Die Toxizität ist abhängig von der Dosierung, die hier bei 120 mg/m<sup>2</sup>/d an 2 Tagen lag. Die Möglichkeit einer geringeren Dosierung von 90 mg/m<sup>2</sup>/d ist in palliativer Intention zu bedenken.

[...] Ein wichtiges molekular identifiziertes Ziel ist die onkogene Aktivierung des B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweges. Der ABC-COO Subtyp des DLBCL erwirbt selektiv Mutationen, die eine chronisch aktive BCR-Signalübertragung zur Folge haben. **Ibrutinib**, ein Inhibitor der BCR-Signalübertragung, hat in einer klinischen Phase 1/2 Studie, an der 80 Patient\*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL teilnahmen, bei 37% (14/38) der Patient\*innen mit ABC-DLBCL zu einem vollständigen oder teilweisen Ansprechen geführt, aber nur bei 5% (1/20) der Patienten mit GCB-DLBCL (P = 0,0106)[589]. ABC-type DLBCL mit Mutationen in CD79A/B sprachen häufig auf Ibrutinib an (5/9; 55,5%), insbesondere solche mit gleichzeitigen MYD88 Mutation (4/5; 80 %), was sich durch die Kooperation zwischen den BCR- und toll-like Rezeptor-Signalwegen vereinbar ist. Absolut die meisten Remissionen traten jedoch bei ABC-DLBCL auf, die keine BCR-Mutationen aufwiesen (9/29; 31 %), was darauf hindeutet, dass die onkogene BCR-Signalübertragung bei ABC keine BCR-Mutationen erfordert und durch nicht genetische Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Verträglichkeit von Ibrutinib in dieser Studie unterschied sich nicht von dem bekannten Verträglichkeitsprofil aus dem zugelassenen Bereich, so dass für selektionierte ABC oder non-GCB DLBCL Patienten Ibrutinib eine gute Option zur Remissionsinduktion sein kann. Die Remissionen sind in der Regel nicht dauerhaft und sind von weiteren Maßnahmen zu konsolidieren. Ibrutinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Ebenfalls tendenziell beim non-GCB DLBCL etwas wirksamer als beim GCB-type scheint **Lenalidomid** zu sein. In einer randomisierten Studie erhielten 102 DLBCL-Patient\*innen (nach IHC: non-GCB, n = 54; GCB, n = 48) 1 Dosis Lenalidomid oder eine Therapie nach Maßgabe des Behandlers („investigator’s choice“, IC) [603]. Insgesamt hatten Lenalidomid-behandelte Patient\*innen eine ORR von 27,5 % gegenüber 11,8 % bei IC (die ORRs waren unabhängig vom IHC-definierten DLBCL-Subtyp ähnlich). Das mediane PFS war bei Patient\*innen, die Lenalidomid (13,6 Wochen) im Vergleich zu IC (7,9 Wochen; P = 0,041) länger. Im Gegensatz zur BTK Inhibition mit Ibrutinib ist Lenalidomid bei GCB-type DLBCL nicht wirkungslos. Für die Kombination von Lenalidomid und Ibrutinib wurden bei non-GCB DLBCL Patient\*innen ebenfalls Ansprechraten im oben genannten Bereich berichtet [604]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist. Durch die Zulassung von Lenalidomid in Kombination mit Tafasitamab in frühere Linien, wird es selten zu der Fragestellung kommen, Lenalidomid als single agent in dieser späten Linien kommen.

Unabhängig vom der COO ist die Blockade des nukleären Exports ein neues Wirkprinzip, bei dem das Exportin1-Protein (XP01) inhibiert wird. Der oral verfügbare Inhibitor **Selinexor** bindet an XP01 und stoppt blockiert somit den Export von Tumorsuppressoren aus dem Zellkern [605]. Selinexor ist durch die FDA seit 2021 für das rezidivierte oder refraktäre DLBCL zugelassen. Die FDA Zulassung basiert auf der SADAL Studie, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Studie bei Patient\*innen mit DLBCL, die zuvor 2 bis 5 Therapien erhalten hatten. An der Studie nahmen 134 Patient\*innen teil, die wöchentlich 60 mg Selinexor erhielten [588]. Die wichtigsten Endpunkte waren die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Die ORR für die Behandlung betrug 29%, wobei 13% der Patienten eine CR erreichten. Von den 39 Patient\*innen, die zumindest eine PR erreichten, hielten 38% die Dauer des Ansprechens mindestens 6 Monate lang aufrecht, und 15% hatten eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind bei DLBCL Patienten Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall,

Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verstopfung, Erbrechen und Pyrexie. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei fast der Hälfte aller Patient\*innen auf (46%), am häufigsten waren dies Infektionen. Selinexor ist aktuell nicht (Stand 01/2022) durch die EMA zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Die Überlegung, bei ausgewählten Patient\*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL eine **Strahlentherapie (RT)** als Teil des Salvage-Programms in Betracht zu ziehen, stützt sich auf Daten zu den Rückfallmustern und auf retrospektive Serien, die eine verbesserte lokale Kontrolle und bessere klinische Ergebnisse bei Patient\*innen zeigen, die eine RT im Rahmen einer autoSZT erhalten haben. Bei Patient\*innen, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, kann die RT eine wirksame Linderung von Lymphom-bedingten Beschwerden bewirken, wenn die rezidivierte/refraktäre Erkrankung lokalisiert ist. Es wurden in einer größeren retrospektiven Arbeit 370 Anwendungen palliativer RT bei 217 Patient\*innen ermittelt. Die Analyse dieser RT zeigte ein klinisches und/oder radiologisches Ansprechen bei 230 (83%) der 276 Behandlungen. Die lokale Kontrolle nach palliativer RT betrug nach 6 Monaten 66,7 %. Das Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie und eine geringere Läsionsgröße waren mit besseren lokalen Progressionsraten verbunden (HR, 0,2; P < .001 bzw. HR, 0,5; P = .020). Die Faktoren der RT-Dosisfraktionierung waren in keiner Analyse signifikant. Die Strahlentherapie kann somit als eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation gelten.

#### Referenzen:

572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
602. Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, Belada D, Georgiev P, Quick D, et al. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol.* 2020;188:240-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879945/>
603. Czuczman M, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton K, Wagner-Johnston N, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of Lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4127-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381416/>
604. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan D, Dang N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood.* 2019;134:1024-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331917/>
605. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat J, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e511-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589977/>

---

## National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [2].

B-Cell Lymphomas; Vers. 05.2022.

### Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

### Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL ab dem 2. Rezidiv und Empfehlungen für rezidiviertes oder refraktäres HGBL, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt (⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)

- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext<sup>1</sup>,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

### Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines<sup>®</sup> for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in DLBCL published since the previous Guidelines update [...].

### LoE/GoR

*Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus*

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

### **Empfehlungen:**

#### **High-Grade B-Cell Lymphomas (HGBL):**

	HGBL with MYC and BCL2 or BCL6 translocations (Double-/Triple-Hit Lymphomas)	HGBL, NOS <sup>e</sup>
Definition <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Large B-cell lymphomas with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 as detected by FISH or standard cytogenetics are known as "double-hit" lymphomas. If all three are rearranged, they are referred to as "triple-hit" lymphomas.</li> <li>▶ The vast majority are germinal center B-cell-like lymphomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cases that appear blastoid or cases intermediate between DLBCL and BL, but which <b>lack</b> an MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement.</li> <li>• This category excludes patients with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 or clear DLBCL.</li> </ul>
Clinical presentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Often present with poor prognostic parameters, such as elevated LDH, bone marrow and CNS involvement, and a high IPI score.</li> <li>• These patients are at higher risk for CNS involvement (<a href="#">See BCEL-A 2 of 2</a>)</li> </ul>	
Treatment <sup>b,c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trial is recommended.</li> <li>• Consolidative ISRT is preferred for localized disease.<sup>d</sup> While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RCHOP may be associated with a sub-optimal outcome. Could be considered for low-risk IPI patients.</li> <li>▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients</li> <li>▶ DA-EPOCH-R</li> <li>▶ Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered: <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine)</li> <li>◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Relapsed/refractory disease, <a href="#">see BCEL-8</a>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trial is recommended.</li> <li>• Consider consolidative ISRT for early-stage disease.<sup>d</sup></li> <li>• While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ RCHOP</li> <li>▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients</li> <li>▶ DA-EPOCH-R</li> <li>▶ Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine)</li> <li>◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Relapse/Refractory Disease, <a href="#">BCEL-8</a>.</li> </ul>

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[See footnotes and references \(HGBL-A\)](#)

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

HGBL-1

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

**References:**

Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.  
 Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.  
 Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.  
 Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.  
 Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467.

**Footnotes:**

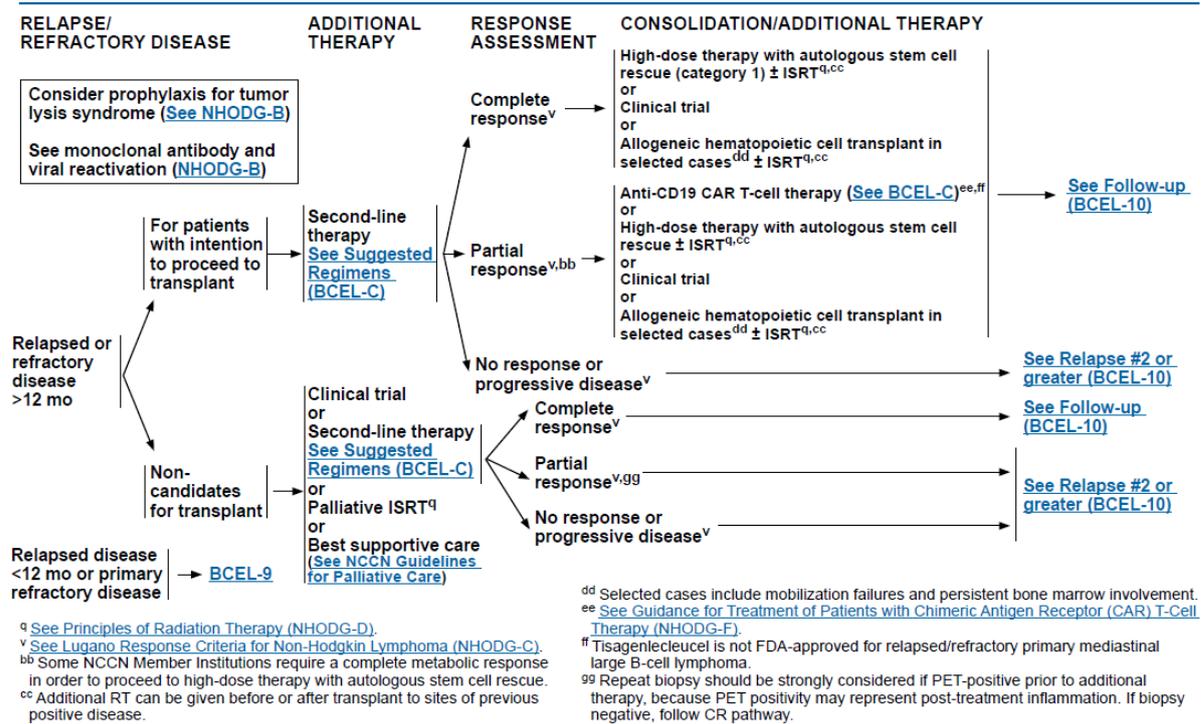
<sup>a</sup> In the 2017 revised WHO classification of lymphomas, DLBCL, double hit has been designated in a unique category called HGBL with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*.  
<sup>b</sup> Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tuxetan.  
<sup>c</sup> An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.  
<sup>d</sup> See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).  
<sup>e</sup> See [Special Considerations for Adolescent and Young Adult Patients \(AYA\) with B-Cell Lymphomas \(NHODG-B 5 of 5\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HGBL-A

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

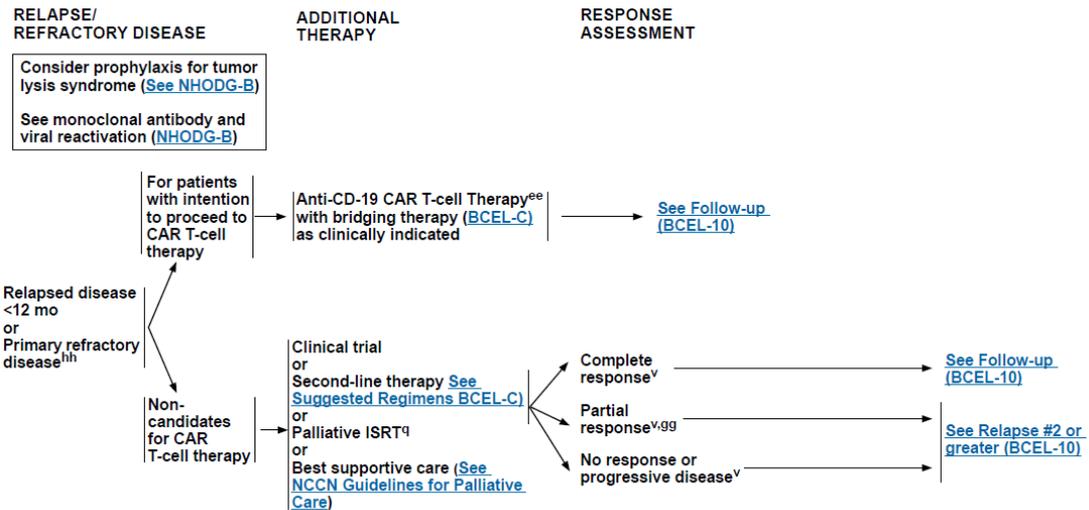
## Empfehlungen Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-8

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



<sup>q</sup> See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

<sup>v</sup> See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

<sup>ee</sup> See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

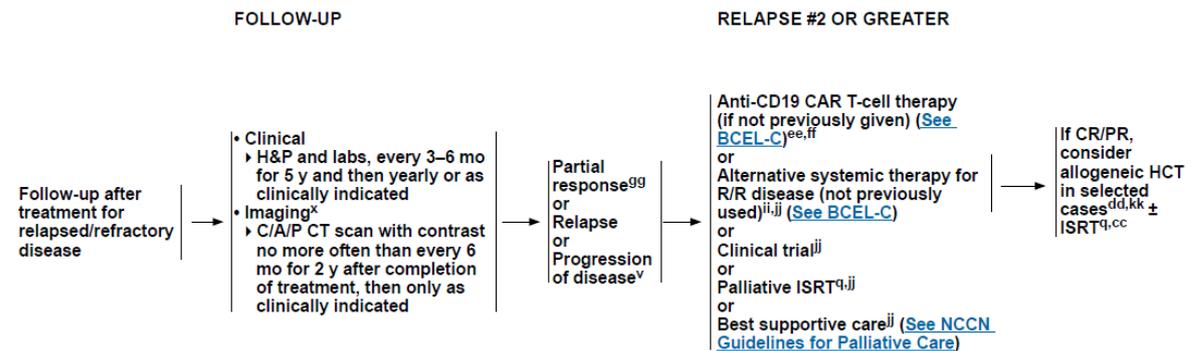
<sup>gg</sup> Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

<sup>hh</sup> Management of localized refractory disease is uncertain. RT ± chemoimmunotherapy followed by high-dose therapy with stem cell rescue may be an option for some patients.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-9

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See [NHODG-B](#))

See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

<sup>q</sup> See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

<sup>v</sup> See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

<sup>x</sup> Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

<sup>cc</sup> Additional RT can be given before or after transplant to sites of previous positive disease.

<sup>dd</sup> Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

<sup>ee</sup> See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

<sup>ff</sup> Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.

<sup>gg</sup> Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

<sup>ii</sup> Patients who progress after three successive regimens are unlikely to derive additional benefit from currently utilized combination chemotherapy regimens, except for patients with a long disease-free interval.

<sup>jj</sup> If not a candidate for CAR T-cell therapy.

<sup>kk</sup> Patients achieving high-quality CR/PR following alternative second-line therapy may benefit from an allogeneic HCT.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-10

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**  
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.<sup>b</sup>

SECOND-LINE THERAPY <sup>d,i,j</sup> (intention to proceed to transplant)	SECOND-LINE THERAPY <sup>d,i,j</sup> (non-candidates for transplant)
<p><b>Preferred regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab</li> </ul> <p><b>Other recommended regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab</li> <li>• GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab</li> </ul>	<p><b>Preferred regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GemOx ± rituximab</li> <li>• Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab<sup>k,l</sup></li> <li>• Tafasitamab-cxix<sup>m</sup> + lenalidomide</li> </ul> <p><b>Other recommended regimens</b> (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab</li> <li>• DA-EPOCH ± rituximab</li> <li>• GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3)</li> <li>• Rituximab</li> </ul> <p><b>Useful in certain circumstances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuximab vedotin for CD30+ disease<sup>n</sup></li> <li>• Bendamustine<sup>k</sup> ± rituximab (category 2B)</li> <li>• Ibrutinib<sup>n,o</sup> (non-GCB DLBCL)</li> <li>• Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)</li> </ul> <p><b>Anti-CD19 CAR T-cell Therapy<sup>f</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lisocabtagene maraleucl (category 2B)</li> </ul>
<p style="background-color: #e0e0e0;"><b>SECOND-LINE THERAPY</b> (relapsed disease &lt;12 mo or primary refractory disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-CD19 CAR T-cell therapy<sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Axicabtagene ciloleucl (category 1)</li> <li>▶ Lisocabtagene maraleucl</li> </ul> </li> </ul>	
<p style="background-color: #e0e0e0;"><b>ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS</b> (Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab</li> <li>• GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab</li> <li>• ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab</li> <li>• Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis)</li> </ul>	<p style="border: 1px solid black; padding: 5px;">Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See <a href="#">NHODG-B</a>) See monoclonal antibody and viral reactivation (<a href="#">NHODG-B</a>)</p> <p>See First-line Therapy on <a href="#">BCEL-C 1 of 6</a>.</p> <p>See Third-Line and Subsequent Therapy on <a href="#">BCEL-C 3 of 6</a>.</p> <p>See Footnotes on <a href="#">BCEL-C 4 of 6</a>.</p>

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**

CONSOLIDATION AFTER ALTERNATE SECOND-LINE THERAPY
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases<sup>p</sup> for CR/PR following alternative second-line therapy</li> </ul>
THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY <sup>q</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-CD19 CAR T-cell therapy<sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Axicabtagene ciloleucl</li> <li>▶ Lisocabtagene maraleucl</li> <li>▶ Tisagenlecleucl<sup>s</sup></li> </ul> </li> <li>• Loncastuximab tesirine-lpyl<sup>m,t</sup></li> <li>• Selinexor (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)<sup>u</sup></li> </ul>

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**

- <sup>a</sup> See references for regimens on [BCEL-C 5 of 6](#) and [BCEL-C 6 of 6](#).
- <sup>b</sup> Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.
- <sup>c</sup> In RCHOP-21, may consider increasing dose of rituximab to 500 mg/m<sup>2</sup> in men >60 y.
- <sup>d</sup> Inclusion of any anthracycline or anthracenedione in patients with impaired cardiac functioning should have more frequent cardiac monitoring.
- <sup>e</sup> 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.
- <sup>f</sup> 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.
- <sup>g</sup> If upward dose adjustment is necessary, doxorubicin should be maintained at base dose and not increased.
- <sup>h</sup> Concurrent high-dose methotrexate with dose-adjusted EPOCH can result in unacceptable toxicities.
- <sup>i</sup> If additional anthracycline is administered after a full course of therapy, careful cardiac monitoring is essential. Dexrazoxane may be added as a cardioprotectant.
- <sup>j</sup> 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.
- <sup>k</sup> 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.
- <sup>l</sup> Bendamustine, rituximab, and polatuzumab vedotin-piqi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL or HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.
- <sup>m</sup> 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.
- <sup>n</sup> Brentuximab vedotin and ibritumab are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.
- <sup>o</sup> See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-F\)](#).
- <sup>p</sup> Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.
- <sup>q</sup> Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([BCEL-C 2 of 6](#)) that were not previously used.
- <sup>r</sup> See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).
- <sup>s</sup> Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.
- <sup>t</sup> 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.
- <sup>u</sup> 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;75:1293-1298.

DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ± rituximab  
Mey UJ, Orloff KS, Fielegler D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ± rituximab  
Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.

Rigacci L, Fabriti A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.

**EPOCH + rituximab**  
Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Joost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.

ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab  
Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in relapsed and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Aman M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. *A GEL/TAMO study. Haematologica* 2008;93:1829-1836.

GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin or carboplatin) ± rituximab  
Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas. *NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.

GemOX (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab  
Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;90:127-132.

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with 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, Tsigiotis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.

Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.

**Ibrutinib**  
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.

**ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab**  
Kewairamani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

**Lenalidomide ± rituximab**  
Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.

Czuczman MS, Tmery M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.

**Tafasitamab + lenalidomide**  
Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicenter, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-988.

**Third-line and Subsequent Therapy**  
Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.

**CAR T-Cell Therapy**  
*Axicabtagene ciloleucel*  
Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.

Looke 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, Aronson J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:2294-2308

*Tisagenlecleucel*  
Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

**National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [3].**

**Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management**

**Zielsetzung**

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben<sup>2</sup>, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

[...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation. [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

### LoE

*Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE*

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

### GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-

<sup>2</sup> In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

## Recommendations

### Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.
- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

### Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the Guideline Committee (GC) were able to make about allogeneic transplantation.

### Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

#### **4.4.3.1 Clinical evidence**

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

##### **4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT**

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

##### **4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT**

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

##### **4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT**

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

##### **4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy**

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

##### **4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)**

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

#### 4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

#### 4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

#### 4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

##### Referenzen:

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):671-678.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.

Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15\_suppl):8509.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.

Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.

Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.

Rigacci L, Puccini B, Doderio A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.

Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.

van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.

Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.

*Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. Chinese Journal of Clinical Oncology 2011;38(18):1107-1110.*

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2022)  
am 12.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBl):ti,ab,kw
15	{OR #12-#14}
16	{OR #6, #9-#11, #15}
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
14	((#13) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
14	((#13) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
3. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.01.2023]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
4. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).
5. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLl\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLl_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).
6. **Shargian L, Raanani P, Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Gurion R.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2022;198(5):838-846.
7. **Thureson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J.** A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Adv Ther 2020;37(12):4877-4893.

8. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of Anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory Large B-Cell Lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-090-z

<b>Verfasser</b>	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Prof. Dr. Peter Borchmann, Köln Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Berlin	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

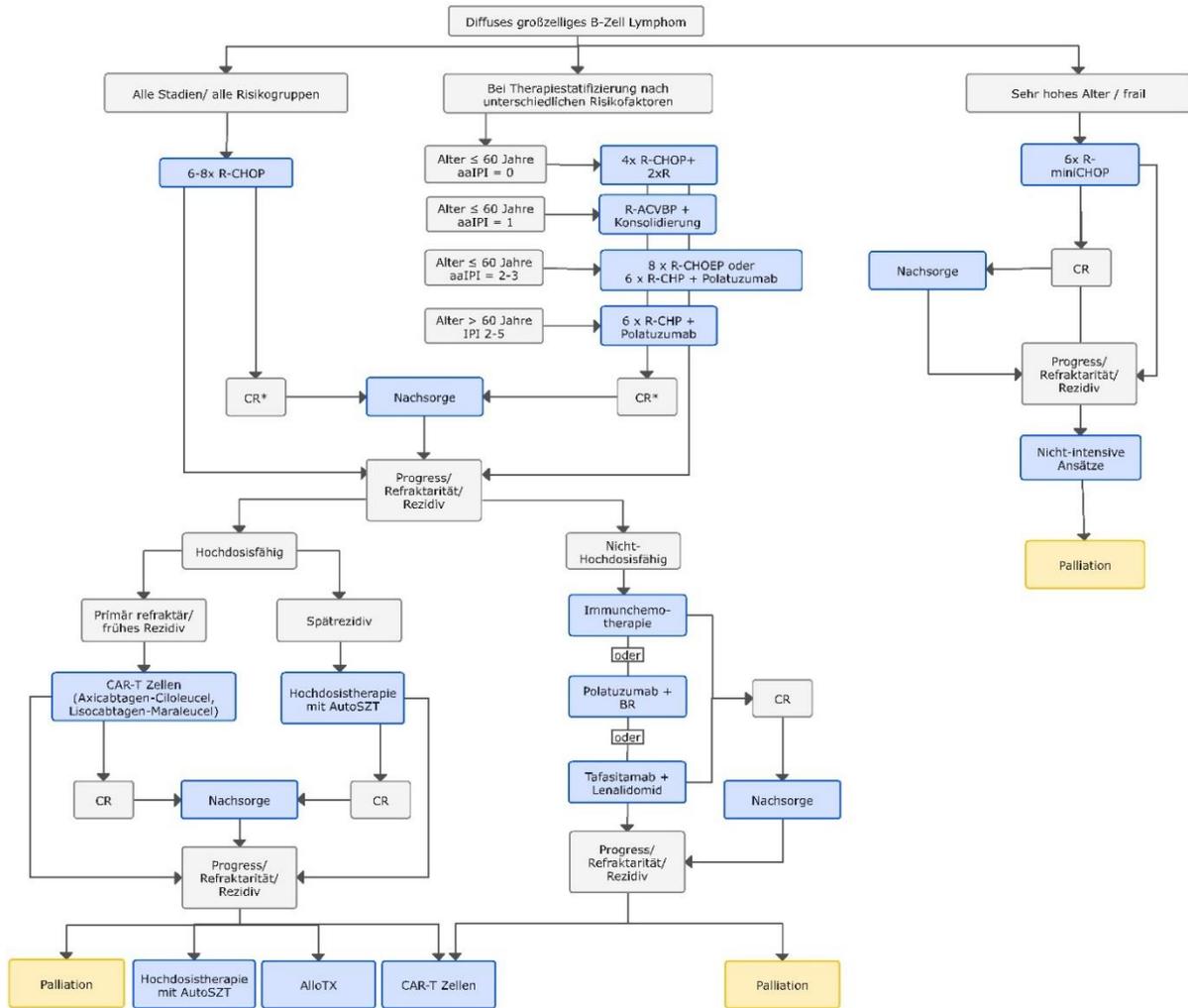
<b>Indikation</b>
Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<b>Zusammenfassung</b>
<p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das hochmaligne B-Zell-Lymphom (HGBL) gehören zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%.</p> <p>Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit DLBCL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind, ist die CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Bei Pat., die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, wird eine konventionelle Immunchemotherapie, die Kombination von Bendamustin / Rituximab mit dem Antikörperkonjugat Polatumumab Vedotin oder die Kombination des Anti-CD19-Antikörpers Tafasitamab mit Lenalidomid empfohlen.</p> <p>Die Therapie von Pat. mit HGBL orientiert sich am DLBCL.</p>
<b>Stand des Wissens</b>
<p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.</p> <p>Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien ist eine Reduktion der</p>

Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Pat. mit DLBCL liegt bei etwa 60 - 70%.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]**



\* Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden.

Standard der Zweitlinientherapie im Rezidiv oder bei Refraktarität ist die Therapie mit CAR-T-Zelltherapie. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [2]:

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad <b>B</b>	<p>Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten.</p> <p>CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).</p>	
Level of Evidence	<p>[551], [552]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben  ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben  ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben  ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen  ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit</p>	
Starker Konsens		

Für jüngere hochdosisfähige Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) wurde der aktuelle Standard einer Hochdosis-therapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in drei randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie randomisiert verglichen [3-5]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel [3]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens [4]. Die BELINDA Studie hingegen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer CAR T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel und dem Standardarm [5]. Trotz der negativen Ergebnisse der BELINDA Studie kann eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel - nach Zulassung und Kostenübernahme - als neuer Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden.

Bei Pat., die aufgrund ihrer Komorbidität für eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Häufig wird das R-GemOx-Regime eingesetzt [6]. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatumumab-Vedotin (Pola-BR) bei Pat. im ersten Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [7]. Eine weitere Option ist die Therapie mit dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem 1. Rezidiv [8, 9].

Das High-Grade B-Zell-Lymphom (HGBL) mit Translokation von *MYC*, *BCL2* und/oder *BCL6* ist eine neue Entität. Es wird klinisch oft noch als „double hit lymphoma“ bezeichnet. Diese Lymphome weisen einen durchweg hohen Proliferationsindex mit Ki67 Werten über 80% auf und exprimieren die

jeweiligen translozierten Gene *MYC*, *BCL2*, und ggf. *BCL6* [349]. Klinisch repräsentieren sie ein Kollektiv von Pat. mit vermehrten klassischen Risikofaktoren wie höheres Alter, erhöhter LDH, vermehrte extranodale Beteiligung, Knochenmarksinfiltration und/oder ZNS-Beteiligung. Für das HGBL gibt es keinen eigenen Therapiestandard. Die Behandlungsempfehlungen orientieren sich am DLBCL.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Entscheidend ist die Eignung zur CAR-T-Zelltherapie. Diese orientiert sich am Allgemeinzustand und Komorbiditäten.

#### Referenzliste:

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf)
3. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:640-654, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133)
4. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 399:2294-2308, 2022. [DOI:10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
5. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 386:629-639, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596)
6. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 18:1363-1368, 2007. [DOI:10.1093/annonc/mdm133](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133)
7. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38:155-165, 2022. [DOI:10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
8. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:978-988, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)
9. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al.: Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* Aug 19, 2021, Online ahead of print. DOI: [10.3324/haematol.2021.279802](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279802)