

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

Datum	30. August 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen Ciloleucel (Nutzenbewertung vom 15.08.2022)
Stellungnahme von	DAG-HSZT, DGHO

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 02.05.2019 zu Axicabtagen Cicleucel (Axicel) für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL bzw. PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien festgestellt, dass das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils nicht qualifizierbar ist. Jetzt wurde eine Neubewertung des Nutzens vorgenommen und das Stellungnahmeverfahren am 15.08.2022 eröffnet.</p> <p>Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Solche sind bisher nicht erfolgt und in absehbarer Zeit auch nicht zu erwarten.</p> <p>Insofern kann der Ansatz des G-BA nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch Daten geringerer Evidenzstärke zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie beschränken und die mittlerweile verfügbare umfangreiche Peer-reviewed Evidenz aus formalen Gründen außer Acht lassen, deren Limitationen in der Summe eher geringer einzuschätzen als die offensichtlichen der Zulassungsstudie (überschaubare Anzahl von Patienten mit eng definiertem Risikoprofil unter non-komparativen Studienbedingungen im US-Gesundheitssystem). Dies umso weniger, als der G-BA mit der Intention der Qualitätssicherung im Vorbeschluss die Dokumentation der Behandlungsverläufe mit Axicel im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) verpflichtend gemacht hat, und publizierte Auswertungen dieser Dokumentationen mittlerweile vorliegen.</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daher möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen vorschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Berücksichtigung der mittlerweile publizierten großen Registeranalysen, insbesondere aus Europa, im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte OS, kuratives Potenzial, Sicherheit• Versuch der vergleichenden Analyse mit der einzigen potenziell kurativen Alternative alloSCT, zu der erste komparative Daten vorliegen• Berücksichtigung der ZUMA-7-Studie zur Extrapolation des patientenrelevanten Endpunktes Lebensqualität <p>Schließlich sei darauf hingewiesen, dass sich das Ergebnis der G-BA-Nutzenbewertung aus dem vorgelegten Dokument nicht ohne weiteres erschließt und speziell in der Zusammenfassung keine Erwähnung findet. Hier würde man sich eine klare Festlegung wünschen, selbst wenn das Ergebnis ist, dass es kein Ergebnis gibt.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	

2. Einleitung: Grundlagen

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit einer Inzidenz von 4-5 / 100000 in Europa das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Das DLBCL kann in jedem Lebensalter auftreten, ist mit einem Altersmedian jenseits des 70. Lebensjahrs jedoch präferenziell eine Erkrankung des älteren Menschen (1). Es führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie bei einem Teil der Patienten Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Der Therapieanspruch ist kurativ. Therapiestandard in der Erstlinie ist eine Chemoimmuntherapie mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. Je nach patientenindividuellem Internationalem Prognostischen Index (IPI) kann damit eine Heilungsrate von 55% bis 90% erreicht werden (2), so dass sich in jüngerer Zeit risikoadaptierte, IPI-geleitete Deeskalationen bzw. Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben (3)(**Abbildung 1**). Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte Phase-3-Studie deutet darauf hin, dass die Behandlungsergebnisse durch die Hinzunahme von Polatuzumab Vedotin zu R-CHOP möglicherweise weiter verbessert werden können (4).

Das primäre mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation wie das DLBCL den großzelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) zugeordnet. Mit nur 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt stellt es eine seltene Entität dar (5). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Erkrankung ist klinisch durch den namensgebenden, in der Regel großen Mediastinaltumor charakterisiert. Der Therapieanspruch ist ebenfalls kurativ. Mit einer am DLBCL orientierten Erstlinientherapie mit R-CHOP-basierten Therapieregimen, ggf. kombiniert mit konsolidierender Radiotherapie, können Heilungsraten von >80% erwartet werden (6). Ob diese Ergebnisse durch dosisintensivierte R-CHOP-Modifikationen verbessert werden können und auf diese Weise die Radiotherapie entbehrlich wird, ist Gegenstand aktueller Studien (7). Ein bemerkenswerter Unterschied zum DLBCL ist, dass ein eventuelles Therapieversagen fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie stattfindet, während explizite Rezidive äußerst selten sind (6-8).

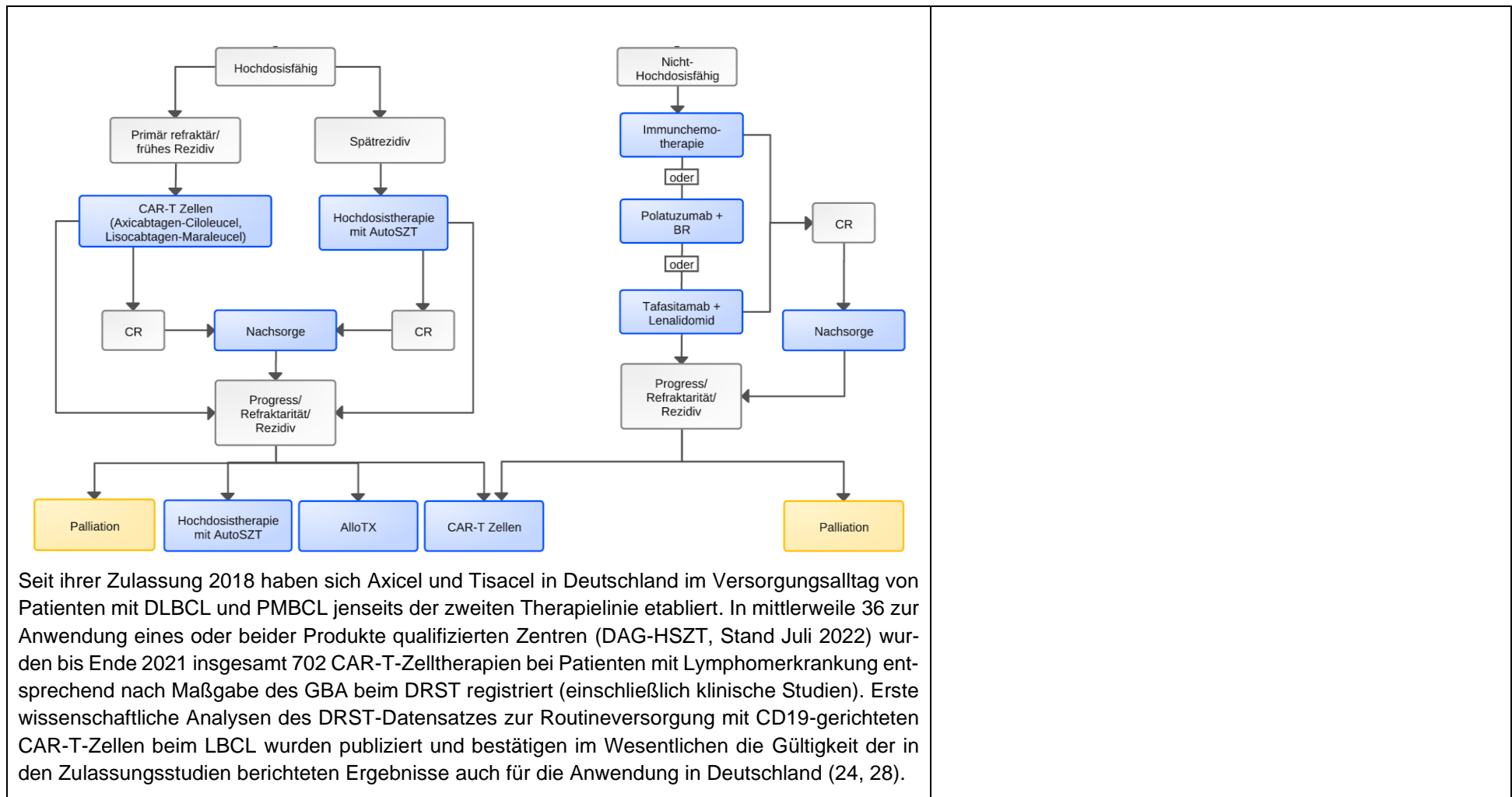
Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Primärtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)

<p>Alle Stadien/ alle Risikogruppen</p> <p>↓</p> <p>6-8x R-CHOP</p>	<p>Bei Therapiestatifizierung nach unterschiedlichen Risikofaktoren</p> <p>↓</p> <p>Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 0 → 4x R-CHOP+ 2xR</p> <p>Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 1 → R-ACVBP + Konsolidierung</p> <p>Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 2-3 → 8 x R-CHOEP oder 6 x R-CHP + Polatuzumab</p> <p>Alter > 60 Jahre IPI 2-5 → 6 x R-CHP + Polatuzumab</p>	
<p>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</p> <p>Als Standardzweitlinientherapie sowohl des DLBCL als auch des PMBCL gilt bei geeigneten Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (<50% der Primärtherapieversager) eine intensive Chemoimmuntherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) (9). Aufgrund des in der Rezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei einem Drittel dieser Patienten tatsächlich durchgeführt werden (10, 11). Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden (10, 12). Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer potenziell kurativen Therapie zugeführt werden konnten, und somit die große Mehrzahl der Patienten meist sehr bald eine Drittlinientherapie benötigt.</p> <p>Patienten, die auf intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategien inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloSCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten (<65-70 Jahre). Bei den wenigen Patienten, die trotz grundsätzlicher Eignung dafür vorher keine autoSCT erhalten haben, könnte dieser Behandlungsweg versucht werden; die Erfolgsaussichten sind jedoch noch geringer als in der Zweitlinie (13).</p>		

Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim DLBCL/PMBCL kein etablierter Standard mit kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner SCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie auch für diese Modalitäten kuratives Potenzial (14, 15). Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie stark relativiert werden (16-18); für Tafasitamab fokussierte die einarmige Zulassungsstudie auf Patienten mit günstigem Risiko, und Real-World-Analysen fehlen. Bis zum Beweis des Gegenteils ist daher davon auszugehen, dass es sich beim DLBCL nach zweimaligen Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien in aller Regel um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt (3, 9) (**Abbildung 2**).

Vor diesem Hintergrund versprach die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL/PMBCL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener potenziell kurativer Therapieinstrumente. Neben Axicabtagen Ciloleucl (Axicel) sind dies Tisagenlecleucl (Tisacel) und seit Kurzem auch Lisocabtagen Maraleucl (19-21). Mittlerweile konnten für Axicel in US-amerikanischen und europäischen Registerstudien die wesentlichen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der ZUMA-1-Zulassungsstudie bestätigt werden. Danach wird zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Axicel-Gabe regelhaft ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 35%-45% und ein Gesamtüberleben von >50% erreicht (22-27). Bemerkenswert ist, dass jenseits der 15. Monats nach Axicel-Infusion so gut wie keine Rezidivereignisse mehr auftreten, wobei die mediane Nachbeobachtungszeiten mit 12-14 Monaten noch kurz sind (22, 24, 25, 27). Höhergradige Zytokinfreisetzungs syndrome (CRS) werden bei <10% der Patienten, und höhergradige Neurotoxizitäten bei 15%-30% der Patienten beobachtet. Für die 3%-8% betragende Non-Relapse Mortality (NRM) sind jedoch vor allem Infektionen als Folge der teils protrahierten Neutropenien und des länger anhaltenden kombinierten T- und B-Zelldefekts nach Axicel-Therapie verantwortlich (24, 25, 27). Prädiktoren eines ungünstigen Behandlungsergebnisses sind einerseits Tumoraktivitätsparameter wie die LDH, andererseits der Allgemeinzustand des Patienten zu Therapiebeginn (22, 24, 25, 27).

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



Seit ihrer Zulassung 2018 haben sich Axicel und Tisacel in Deutschland im Versorgungsalltag von Patienten mit DLBCL und PMBCL jenseits der zweiten Therapielinie etabliert. In mittlerweile 36 zur Anwendung eines oder beider Produkte qualifizierten Zentren (DAG-HSZT, Stand Juli 2022) wurden bis Ende 2021 insgesamt 702 CAR-T-Zelltherapien bei Patienten mit Lymphomerkkrankung entsprechend nach Maßgabe des GBA beim DRST registriert (einschließlich klinische Studien). Erste wissenschaftliche Analysen des DRST-Datensatzes zur Routineversorgung mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen beim LBCL wurden publiziert und bestätigen im Wesentlichen die Gültigkeit der in den Zulassungsstudien berichteten Ergebnisse auch für die Anwendung in Deutschland (24, 28).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	<p>1 Fragestellung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 02.05.2019 zu Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL bzw. PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien festgestellt, dass das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils nicht qualifizierbar ist. Die Geltungsdauer des Beschlusses war bis zum 15.05.2022 befristet. Vor diesem Hintergrund wurde jetzt eine Neubewertung des Nutzens vorgenommen und das Stellungnahmeverfahren am 15.08.2022 eröffnet. Das IQWiG hat zu diesem Verfahren auftragsgemäß eine Ermittlung der Kosten der Therapie für die GKV und der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beigesteuert (hierzu ein Kommentar am Ende dieser Stellungnahme).</p> <p><i>Kommentar:</i> Dass das Ziel des aktuellen Verfahrens eine Neubewertung des Nutzens von Axicel in den zugelassenen Indikationen ist, erschließt sich indirekt aus dem Text. Es wäre jedoch wünschenswert, wenn dieses Ziel irgendwo explizit formuliert wäre. Dies umso mehr, als sich das Ergebnis der G-BA-Nutzenbewertung aus dem vorgelegten Dokument nicht ohne weiteres erschließt und speziell in der Zusammenfassung keine Erwähnung findet.</p>	
S. 10 ff	<p>2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien</p> <p><i>Allgemeine Vorbemerkung:</i> Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Solche sind weiterhin</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht erfolgt und dürften in absehbarer Zeit aufgrund fehlender praktikabler potenziell kurativer Vergleichstherapie jenseits der zweiten Therapielinie auch nicht stattfinden. Wie auf Seite 6 im Allgemeinen Teil ausgeführt, kommt die alternative potenziell kurative zelluläre Immuntherapie alloSCT aufgrund der Eligibilitätseinschränkung der Mehrzahl der betroffenen Patienten hierfür nicht in Frage. Eine autoSCT dürfte ebenfalls bei der großen Mehrzahl der Patienten in dieser Behandlungssituation weder möglich noch medizinisch sinnvoll sein. Dies umso mehr, als die Daten der ZUMA-7-Studie in zweiter Behandlungslinie auf eine signifikante Überlegenheit von Axicel gegenüber einer auf eine autoSCT abzielende Therapiestrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte hindeuten (11).</p> <p>Vor diesem Hintergrund könnte die Konsequenz sein, sich auf den Standpunkt zu stellen, dass unter diesen Umständen eine quantitative Nutzenbewertung grundsätzlich nicht möglich ist. Allerdings birgt diese puristische Sichtweise die Gefahr, dass den betroffenen Patienten eine potenziell kurative Behandlungsoption bei ansonsten ausschließlich palliativen Alternativen dauerhaft vorenthalten wird.</p> <p>Insofern kann der Ansatz des G-BA nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch Daten geringerer Evidenzstärke zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie beschränken und sämtliche verwertbare Peer-reviewed Evidenz aus formalen Gründen außer Acht lassen, deren Limitationen in der Summe eher geringer einzuschätzen als die offensichtlichen der Zulassungsstudie (überschaubare Anzahl von Patienten mit eng definiertem Risikoprofil unter non-komparativen Studienbedingungen im US-Gesundheitssystem). Schon die im Vergleich zu europäischen Daten unverhältnismäßig kurze Zeit von LA bis Anwendung (Median 17 Tage; in DRST 35d) deutet auf eine limitierte Übertragbarkeit der ZUMA-1-Daten auf die deutsche Behandlungsrealität hin (19, 24). Eine Berücksichtigung speziell der nationalen</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Registeranalysen erscheint u.a. auch deswegen geboten, weil der G-BA mit der Intention der Qualitätssicherung im Vorbeschluss die Dokumentation der Behandlungsverläufe mit Axicel im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) verpflichtend gemacht hat, und ein Übergehen dieser hochrangig publizierten Auswertungen die Intentionen der Qualitätssicherungsrichtlinien konterkarieren würde.</p> <p>Daher möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen vorschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Berücksichtigung der mittlerweile publizierten großen Registeranalysen, insbesondere aus Europa, im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte OS, kuratives Potenzial, Sicherheit• Versuch der vergleichenden Analyse mit der einzigen potenziell kurativen Alternative alloSCT. Hierzu ist die Datenbasis zugegebenermaßen schmal, neben studienübergreifenden Vergleichen könnten aber eine CIBMTR-Registeranalyse (29) und eine Einzelzentrum-Intent-to-treat-Analyse (30) interessante Rückschlüsse bieten. Zu letzterer haben wir eine bislang unpublizierte Aktualisierung mit einer Nachbeobachtungszeit von 31(17-42) Monaten ergänzend beigefügt (Anlage 1)• Berücksichtigung der ZUMA-7-Studie zur Extrapolation des patientenrelevanten Endpunktes Lebensqualität (hier sollten die Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko extrapolierbar sein) und auch des Vergleichs mit der Therapiealternative autoSCT• Die extensive Exegese der Primärstudie könnte dafür unter Verweis auf ihre offensichtlichen Limitationen, speziell für den deutschen Versorgungsalltag wesentlich gestrafft werden	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10 ff	<p>2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung</p> <p>Der Ausschluss sämtlicher RWA, die in den letzten 3 Jahren Evidenz beigesteuert haben, aus formalen Gründen erscheint nicht angemessen. Nutzeninformationen in Bezug auf OS sind durchaus ableitbar, außerdem ergänzende Informationen zu UE und NRM unter europäischen/deutschen Routineversorgungsbedingungen. Aus der ZUMA-7-Studie könnten zudem Informationen zur QOL extrapoliert werden.</p> <p>Die Vernachlässigung dieser sicher mit verschiedenen Mängeln versehenen, aber unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Einschränkungen in der Summe belastbaren Informationsquellen kann durch eine noch so hoch auflösende Nachanalyse der Primärstudie inklusive 5J-f/u-Daten nicht ausgeglichen werden. Weitere Einzelheiten s. vorangegangenen Absatz.</p>	
S. 25 f	<p>2.3.2 Morbidität (Dauer des Ansprechens, DOR)</p> <p>Die DOR ist insofern patientenrelevant, als dass das Erreichen einer CR bei DLBCL und PMBCL in der Regel mit Symptombefreiheit und berechtigter Heilungshoffnung einhergeht.</p> <p>Durch eine körperliche Untersuchung lassen sich generell keine über das PET-CT hinausgehenden Erkenntnisse beim DLBCL gewinnen.</p> <p>Kuration: die Spekulationen im Dossier widersprechen der wiss. Evidenz und der klinischen Erfahrung beim DLBCL: >80% des Therapieversagens in der Rezidisituation treten in den ersten 12 Monaten und >90% in den ersten 24 Mo auf (10, 12, 31). Nach zellulärer Immuntherapie wie alloHCT und CART-Therapie wird das Plateau noch schneller erreicht (12, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 32, 33). Das Risiko, nach einer Axice-</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie jenseits der 2-Jahres-LM an einem danach aufgetretenen Rezidiv zu sterben, dürfte daher geringer sein als das der NRM.</p> <p>DOR-relevante Ereignisse waren in ZUMA-1 nur Rezidiv bzw. zeitgleich auftretender Tod am Rezidiv. NRM wurde hingegen als Competing event behandelt (19). Insofern sind die Einlassungen zur Unvollständigkeit der NRM-Erfassung im Dossier weder korrekt noch stichhaltig (S.26).</p>	
S. 27	<p>2.3.2 Morbidität (Progressionsfreies Überleben, PFS)</p> <p>Vorhandensein von Symptomen bedeutet beim DLBCL/PMBCL in aller Regel Krankheitsaktivität und diese in aller Regel unmittelbaren Progress. Vorteil von PFS ist die Aggregation von Mortalität und Lymphom-bezogener Morbidität, und die bessere Vergleichbarkeit mit anderen Serien. Auch bei ausschließlicher Fokussierung auf die Mortalität lassen sich aus der PFS-Kurve wichtige Erkenntnisse ziehen, da ein progressions-/rezidivbedingtes PFS-Ereignis in jenseits der zweiten Linie beim DLBCL/PMBCL inkl. der hier untersuchten Varianten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein in der Folge auftretendes krankheitsbedingtes Todesereignis prädiziert: Etwa 50% dieser Patienten verstirbt innerhalb der nächsten 6 Monate, und > 80% innerhalb der nächsten 24 Monate (34, 35) (sowie GLA, unpublizierte Daten). Daher kann PFS als Surrogat fürs OS betrachtet werden, welches mit kürzerer Nachbeobachtungszeit als das OS selbst prognostische Aussagen zum Anteil von Patienten mit Langzeit-Überleben bzw. Kuration ermöglicht, und sollte zumindest unter diesem Aspekt bei der Nutzenbewertung nicht gänzlich außer Betracht gelassen werden.</p>	
S. 27	<p>2.3.3 Lebensqualität</p> <p>Wie bereits angesprochen, könnte die ZUMA-7-Studie zur Extrapolation des patienten-relevanten Endpunktes Lebensqualität berücksichtigt werden (hier sollten die</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko extrapolierbar sein)(11).	
S. 36	<p>3.1 Studiencharakteristika (Referenzhistologie)</p> <p>Tranformed Follicular Lymphoma (TFL) ist keine Diagnose, die sich zwingend referenzpathologisch stellen lässt, da histologische Vorbefunde von Bedeutung sind, die dem Referenzpathologen in der Regel nicht vorliegen. Dies mag erklären, warum nicht alle TFL referenzpathologisch verifiziert werden konnten.</p>	
S. 44 f	<p>3.2 Mortalität</p> <p>Bei den 11 erneut behandelten Patienten dürfte es sich sämtlich um Therapieversager handeln. Insofern dürfte durch Beibehaltung dieser Population das OS nicht maßgeblich nach oben verzerrt worden sein.</p> <p>S. 45, Tabelle 11: Das mediane Überleben ist bei biphasischen (Plateau-bildenden) Überlebenskurven wenig aussagekräftig. Von Relevanz sind daher nur die Landmark-Schätzer (12, 24, 60 Mo).</p>	
S. 48 S.68 ff	<p>3.5 Unerwünschte Effekte (s.a. 4.6)</p> <p>Zu Recht wird auf die lückenhafte bzw. fehlende Dokumentation von Spättoxizitäten in ZUMA-1 verwiesen. Mittlerweile breit publizierte RW-Daten aus Europa und den USA können hier ergänzende Informationen liefern (25-27, 36, 37). Die 1-Jahres NRM betrug in der deutschen und britischen RWA jeweils ca. 8%. Fatale UE waren dabei ganz überwiegend Infektionen, begünstigt durch die teils protrahierte Neutropenie, den</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>protrahierten kombinierten B- und T-Zell-Defekt, und Gebrauch von Steroiden zur Behandlung von Neurotoxizität (24, 25).</p> <p>Morbidität und NRM nach Axicel vergleichen sich zur Standard-Alternative alloSCT günstig (29, 30).</p>	
S. 66f S.68 ff	<p>4.3 Diskussion der Mortalität</p> <p>Der Vergleich sollte besser mit dem Standard alloSCT geführt werden, insbesondere für Patienten, die schon eine autoSCT hinter sich haben, da die alloSCT neben der CART-Therapie die einzige Modalität mit gesichertem kurativem Potenzial ist. Zum Verhältnis Axicel/autoSCT könnte von ZUMA-7 extrapoliert werden.</p>	
S. 72 S.68 ff	<p>6 Zusammenfassung</p> <p>Hier würde man sich anstatt einer abermaligen Wiederholung der analysierten Daten eine inhaltliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung wünschen.</p>	
IQWiG	<p>Anmerkungen zum IQWiG-Gutachten</p> <p><i>Fallzahlen – spezifische Anmerkungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PMBCL: Die Rezidivkinetik kann nicht ohne weiteres vom DLBCL extrapoliert werden, da Therapieversagen beim PMBCL typischerweise immer während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt und Rezidive sehr selten sind (s. Einleitung dieser Stellungnahme). Insgesamt spielt das PMBCL aufgrund seiner Seltenheit für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV- 	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation nur eine marginale Rolle. In der GLA/DRST-Analyse betrug der Anteil der PMBCL 5% der eingeschlossenen Diagnosen (24).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schritt 5: PFS 42-54% 2L ohne autoSCT deckt sich nicht mit der wissenschaftlichen Evidenz bzw. der erlebten Realität (SCHOLAR-1). Die zitierte Publikation von El Gnaoui erscheint für belastbare Querschlüsse zu diesem Punkt zu alt (2007) und zu klein (n=46). S. stattdessen die Registeranalyse von Maurer et al mit 1337 Studienpatienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Primärtherapiebeginn ein Therapieversagen hatten: Hier betrug das 5-Jahres-Überleben inklusive transplantiertes Patienten weniger als 20%! (38) • Schritt 6a/7a: nach gut reproduzierten Daten erreicht nicht die Hälfte, sondern nur ein Drittel der Patienten, bei denen eine autoSCT intendiert ist, tatsächlich die Transplantation (10, 39). • Schritt 6b: Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach autologer Transplantation in der Zweitlinienbehandlung ist bei Rituximab-basierter Primärtherapie eher bei 50% anzusiedeln (10, 12). <p><i>Fallzahlen – grundsätzliche Anmerkung:</i></p> <p>Eine kleinteilige Fallzahlermittlung wie hier versucht erscheint wegen der hohen Fehleranfälligkeit aufgrund der komplexen Confounder nicht zielführend. Stattdessen könnten die Patientenzahl in der Zielpopulation nach folgender Faustregel geschätzt werden: 25% Primärtherapieversager (2, 38, 40), davon 50% AutoSCT-geeignet, 33% davon erreichen autoSCT, 50% davon rezidivieren <u>nicht</u> nach autoSCT -> <3% der Gesamtpopulation oder <12% der 1L-Versager werden durch autoSCT kuriert (wenn auf der non-autoSCT-Route das Outcome zumindest halb so gut ist wie auf der auto-Route). Bei einer Inzidenz von 0,004% (= ca. 3200) blieben 3200 x 0.25 = 800 Rezidive nach 1L pro</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahr. Abzüglich 12% erfolgreichem Salvage in 2L -> ca. 700 Patienten x 0.88 im GKV-Fenster in >2L (>600 Patienten).</p> <p>Auch wenn Alterslimitationen bei der CAR-T-Zelltherapie eine deutlich kleinere Rolle zu spielen scheinen als bei den Transplantationen (27, 41) (sowie GLA/DRST, unpublizierte Daten), ist zu bedenken, dass aus Gründen der Komorbidität oder des Krankheitsprogresses längst nicht alle nominell in Frage kommenden Patienten einer CAR-T-Zelltherapie zugeführt werden können.</p> <p>In Betracht gezogen werden muss außerdem, dass das Vorrücken von Axicel in die 2. Linie die Zielpopulation künftig verkleinern wird. Und Axicel ist jenseits der zweiten Linie nicht das einzige CART-Produkt auf dem Markt.</p> <p><i>Anmerkungen Jahrestherapiekosten:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Der NUB-Versorgungsanteil von ca. 15T€ ist mit einzukalkulieren.• Ca. 20-30% der mit Axicel behandelten Patienten benötigen eine intensivmedizinische Betreuung (22, 23, 25), deren Kosten die von Standard-DRG + NUB-Anteil ggf. übersteigen können.	

Literaturverzeichnis

- (1) Sant M, Allemani C, Tereanu C, De AR, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
- (2) Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010 May 10;28(14):2373-80.
- (3) Lenz G, Chapuy B, Glass B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. *Onkopedia* . 1-7-2022.
- (4) Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, trneny M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021 Dec 14.
- (5) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 Jun 22.
- (6) Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018 Aug 23;132(8):782-90.
- (7) Camus V, Rossi C, Sesques P, Lequesne J, Tonnelet D, Haioun C, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv* 2021 Oct 12;5(19):3862-72.
- (8) Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011 Mar;22(3):664-70.
- (9) Lenz G, Fridrik MA, Klapper W, Schmitz N, Glass B. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. *Onkopedia Leitlinien*. 30-8-2019.
- (10) 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 Feb 10;35(5):544-51.
- (11) Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche JF, 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 Jul 15.
- (12) Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, 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 Nov 30;51(3):365-71.
- (13) Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016 Mar 17;127(11):1502-8.
- (14) Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020 Nov 6;38(2):155-65.
- (15) Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de VS, 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 Sep 1;106(9):2417-26.
- (16) Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, Kerkhoff A, Noerenberg D, Kaebisch E, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv* 2021 Jul 13;5(13):2707-16.

- (17) Northend M, Wilson W, Osborne W, Fox CP, Davies AJ, El-Sharkawi D, et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv* 2022 May 10;6(9):2920-6.
- (18) Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022 Jan 25;6(2):533-43.
- (19) Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019 Nov 30;20(1):31-42.
- (20) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019 Dec 1;380(1):45-56.
- (21) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020 Sep 1;396(10254):839-52.
- (22) 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. *J Clin Oncol* 2020 May 13;38(27):3119-28.
- (23) Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, Rodig SJ, Chen PH, Wright K, et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J Clin Oncol* 2020 Jul 15;38(27):3095-106.
- (24) Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von TB, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022 Mar 22;140(4):349-58.
- (25) Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, Tholouli E, Menne T, Patel A, et al. A national service for delivering CD19 CAR-T in large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br J Haematol* 2022 Apr 29.
- (26) Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL, Corral LL, Morales RH, Ortiz-Maldonado V, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica* 2022 Jun 30.
- (27) Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T, et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther* 2022 May 21.
- (28) Gagelmann N, Wulf GG, Duell J, Glass B, Heteren PV, von TB, et al. Hematopoietic stem cell boost for persistent neutropenia after CAR-T cell therapy: a GLA/DRST study. *Blood Adv* 2022 Jun 13.
- (29) Hamadani M, Gopal AK, Pasquini MC, Kim S, Qiu X, Ahmed S, et al. Allogeneic Transplant and CAR-T Therapy After Autologous Transplant Failure in DLBCL: A Noncomparative Cohort Analysis. *Blood Adv* 2022 Oct 21;6(2):486-94.
- (30) Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, Selberg L, Bondong A, Wegner M, et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv* 2020 Dec 22;4(24):6157-68.
- (31) 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 Nov 1;32(31):3490-6.
- (32) 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 May 9;15(7):757-66.

- (33) Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv* 2019 Feb 12;3(3):360-9.
- (34) Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, Turtle CJ, Smith SD, Ujjani CS, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphomas and progressive disease following CD19-specific CAR T-cell therapy. *Am J Hematol* 2019 May 6;94(8):E208-E213.
- (35) Spiegel JY, Dahiya S, Jain MD, Tamaresis JS, Nastoupil L, Jacobs MT, et al. Outcomes of Patients with Large B-cell Lymphoma Progressing after Axicabtagene Ciloleucl. *Blood* 2020 Nov 6.
- (36) Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, Selberg L, Bondong A, Wegner M, et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv* 2020 Dec 22;4(24):6157-68.
- (37) Hamadani M, Gopal AK, Pasquini MC, Kim S, Qiu X, Ahmed S, et al. Allogeneic Transplant and CAR-T Therapy After Autologous Transplant Failure in DLBCL: A Noncomparative Cohort Analysis. *Blood Adv* 2022 Oct 21;6(2):486-94.
- (38) Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, 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 Aug 1;29(8):1822-7.
- (39) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucl as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022 Dec 11;386(7):640-54.
- (40) 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. *Lancet* 2013 May 25;381(9880):1817-26.
- (41) Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucl for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020 Nov 10;4(21):5414-24.