

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

Datum	13. September 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen Maraleucel (Nutzenbewertung IQWiG vom 30.08.2023)
Stellungnahme von	DAG-HSZT / DGHO / GLA

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

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung vom 30.08.2023 (Nr. 1623) festgestellt, dass sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lisocabtagene Maraleucel (Lisocel) zur Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome (DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B) in der zweiten Therapielinie nur für solche Patienten* ergeben, die jünger als 65 Jahre sind und als hochdosisfähig gelten können. Für alle anderen Subgruppen (nicht hochdosisfähig und/oder <math>\geq 65</math> Jahre alt) hält das IQWiG den Zusatznutzen in dieser Indikation für nicht belegt. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 01.09.2023 eröffnet. Basis der Nutzenbewertung ist die randomisierte Phase-III-Studie TRANSFORM, in der Lisocel mit dem bisherigen Standard Platin-haltige Salvagetherapie mit konsolidierender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (autoHCT) verglichen wird.</p> <p><b>Auf der Basis der Daten der Zulassungsstudie ist Lisocabtagene Maraleucel (Lisocel) ein neuer Therapiestandard in der Zweitlinientherapie von Pat. mit großzelligem Lymphom, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind.</b></p> <p>Bei Hochdosistherapie-geeigneten Patienten ist dies dadurch begründet, dass die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und die sich daraus ableitenden Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht nachvollzogen werden können. Das MINE-Regime entbehrt im untersuchten Setting jeglicher Rationale und Evidenz, während die in der Zulassungsstudie als Standard-Komparator verwendeten Platin-haltigen Chemoimmuntherapien dem seit Jahrzehnten praktizierten (und finanzierten) nationalen und internationalen Goldstandard entsprechen. Allerdings sind Platin-basierte Chemotherapien für den Einsatz in der Lymphomtherapie in Deutschland nicht zugelassen, und kamen mangels Anerkennung der off-Label-Verordnungsfähigkeit durch den G-BA damit nicht</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>als Zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Nach Anpassung der gesetzlichen Regelungen durch das ALBVG im Juli 2023 muss die Zweckmäßige Vergleichstherapie geändert und durch Berücksichtigung platinhaltiger Induktionsschemata an die Versorgung angepasst werden. Informativ univariate Subgruppenanalysen unstratifizierter Parameter wie dem Lebensalter gibt das Design der TRANSFORM-Studie nicht her.</p> <p>Bei nicht autoHCT-geeigneten Patienten müssen die Daten der einarmigen PILOT-Studie berücksichtigt werden, die kuratives Potenzial der Zweitlinientherapie mit Lisocel für einen nennenswerten Anteil der behandelten DLBCL-Patienten dieser Gruppe wahrscheinlich machen, welches bei den festgelegten Zweckmäßigen Vergleichstherapien bisher nicht dokumentiert ist. Dies gilt insbesondere für die Pat. mit PMBCL und FL3B (Fragestellung 3), für die die im Rahmen des Verfahrens festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus medizinischen und pharmakologischen Gründen ungeeignet erscheint.</p> <p><b>Sinnvoll ist hier der Einschluss von Axicacabtagen-Ciloleucel (Axicel) in die Zweckmäßige Vergleichstherapie.</b> Dies deswegen, weil aufgrund Größe und Reife der zur Verfügung stehenden Datenbasis einschließlich Lebensqualitäts-bezogener Endpunkte die Nutzenbewertung von Axicel im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard mit größerer Exaktheit und Qualität möglich sein sollte, als sie im vorliegenden Verfahren möglich ist.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p><b>2. Einleitung: Grundlagen</b></p> <p>Das <i>diffuse großzellige B-Zell-Lymphom</i> (DLBCL) ist mit einer Inzidenz von 4-5 / 100000 in Europa das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Das DLBCL kann in jedem Lebensalter auftreten, ist mit einem Altersmedian jenseits des 70. Lebensjahrs jedoch präferenziell eine Erkrankung des älteren Menschen <sup>1</sup>. Es führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie bei einem Teil der</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 <sup>2</sup>, so dass sich in jüngerer Zeit risikoadaptierte, IPI-geleitete De-eskalationen bzw. Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben <sup>3</sup>(<b>Abbildung 1</b>). Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte Phase-3-Studie deutet darauf hin, dass die Behandlungsergebnisse durch die Substitution von Vincristin durch Polatuzumab Vedotin zu R-CHOP weiter verbessert werden können <sup>4</sup>.</p> <p>Das <i>primäre mediastinale B-Zell-Lymphom</i> (PMBCL) wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation wie das DLBCL den großzelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) zugeordnet. Mit nur 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt stellt es eine seltene Entität dar <sup>5</sup>. 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 &gt;80% erwartet werden <sup>6</sup>. Neuere Studien deuten darauf hin, dass diese Ergebnisse durch dosisintensivierte R-CHOP-Modifikationen verbessert werden können und auf diese Weise die Radiotherapie entbehrlich wird <sup>7</sup>. 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 <sup>6-8</sup>.</p> <p>Das <i>Follikuläre Lymphom (FL) Grad 3B</i> wurde (im Gegensatz zu den FL G1-3A) aufgrund der biologischen Eigenschaften traditionell den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugerechnet. Die neue WHO-Klassifikation trägt dem erstmals Rechnung, indem sie die Bezeichnung <i>Follikuläres großzelliges B-Zell-Lymphom</i> (Follicular large B-cell lymphoma, FLBL) für das vormalige FL Grad 3B einführt <sup>5</sup>. Das FL 3B / FLBL ist eine sehr seltene Entität, die &lt;1% der B-Zell-Lymphome insgesamt ausmacht <sup>9</sup>. Die Behandlung orientiert sich eng an der der DLBCL und führt auch zu vergleichbaren</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)
----------------------	---

Ergebnissen <sup>3;5;9</sup>, so dass FL 3B / FLBL im hier zu evaluierenden Indikationsfenster eine Rarität darstellen <sup>10;11</sup>.

Zum besseren Verständnis werden die 3 indikationsdefinierenden Entitäten im Folgenden als *groß-zellige B-Zell-Lymphome (LBCL)* zusammengefasst.

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

**3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie**

Nach R-CHOP-basierter Standard-Primärtherapie muss im Mittel bei etwa 20-30% der Patienten mit einem Therapieversagen gerechnet werden <sup>4;12</sup>, welches sich in etwa zwei Drittel der Fälle als primäre Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten manifestiert, kollektiv als *Hochrisikorezidiv* bezeichnet. Diese Patienten hatten mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten eine sehr ungünstige Prognose mit 2-Jahresüberlebensraten von deutlich unter 20% <sup>13;14</sup>. Als

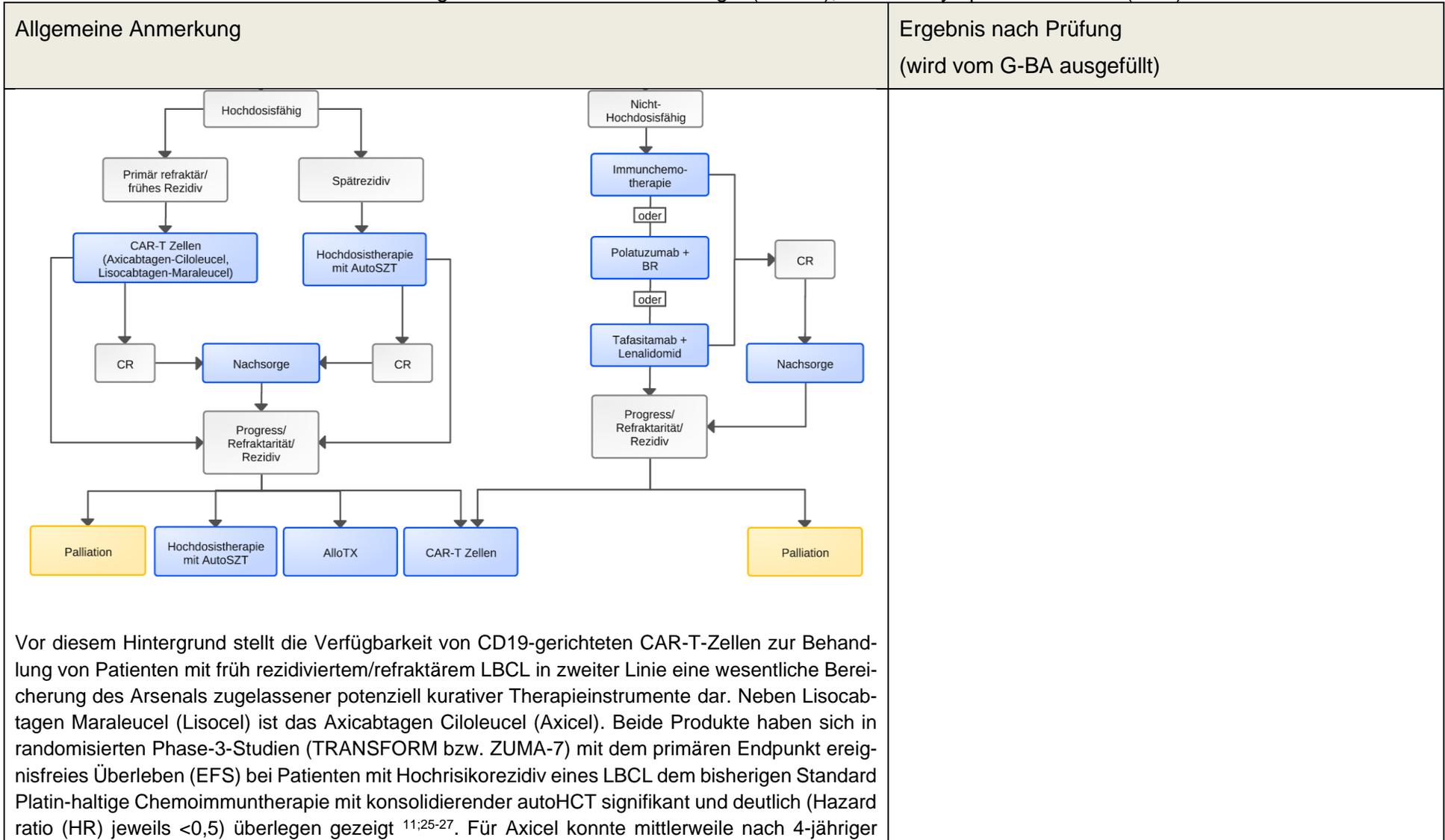
Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Standardzweitlinientherapie des LBCL galt bei geeigneten Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (&lt;50% der Primärtherapieversager) eine platinhaltige Chemoimmuntherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) <sup>15;16</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>14;17</sup>, insbesondere bei jüngeren Patienten. Eine aktuelle Datenabfrage bei der EBMT für Ersttransplantationen beim rezidivierten DLBCL ergab, dass das mediane Alter von aller von 2016 bis 2020 autolog transplantierten Patienten 58 (Range 18-82) Jahre betrug, und weniger als 25% der Transplantierten 65 Jahre oder älter waren (EBMT 2023, Data on file). Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden <sup>14;18</sup>. Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer Kuration zugeführt werden konnten.</p> <p>Patienten, die auf intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategien inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloHCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten (&lt;65-70 Jahre).</p> <p>Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim LBCL kein etablierter Standard mit kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner HCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie auch für diese Modalitäten für einen begrenzten Anteil der behandelten Patienten kuratives Potenzial <sup>19;20</sup>. Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden <sup>21-23</sup>. Ähnliches gilt für Tafasitamab <sup>24</sup>. <b>Bis zum Beweis des Gegenteils ist daher davon auszugehen, dass es sich beim LBCL bei primärem frühen Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien in aller Regel um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt</b> <sup>3;15</sup> (Abbildung 2).</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie</b> (Onkopedia, Stand Juli 2022)</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>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>27</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>25;27</sup>, so dass ein substanzieller Teil (&gt;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>28;29</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>10</sup>. Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag zu Lisocel fehlen allerdings bisher.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34 - I.24 - ff.	<p><b>I 2 Fragestellung</b></p> <p><b>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für Hochdosistherapie-geeignete Patienten das „MINE“-Regime (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) <sup>30</sup> gefolgt von einer konsolidierenden autoHCT festgelegt (Fragestellung 1).</b></p> <p>Die PARMA-Studie hat bereits vor mehr als 3 Jahrzehnten Platin-haltige Salvagetherapien, speziell das DHAP-Protokoll, als Standardprotokoll zur Remissionsinduktion vor geplanter autoSCT bei B-Zell-Lymphomen etabliert <sup>31;32</sup>. Dieser Standard hat sich rasch global durchgesetzt und wurde auch im Chemoimmuntherapie-Zeitalter – erweitert um Rituximab – beibehalten. Alle relevanten Studien zur Prüfung der autoHCT in der Zweitlinientherapie des LBCL nach Versagen R-CHOP-basierter Primärtherapie haben sich des R-DHAP-Regimes oder verwandter Protokolle wie R-ICE bzw. R-GDP bedient <sup>14;33;34</sup>. Auch in Deutschland stellen sie seit Jahrzehnten den alleinigen klinischen Standard in dieser Anwendung dar <sup>15;35;36</sup>. Daher bilden die Kontrollarme in ZUMA-7 und TRANSFORM tatsächlich die klinische Praxis in Deutschland ab.</p> <p>Demgegenüber existieren zum MINE-Regime, das in den 90er Jahren von Untersuchern aus dem MD Anderson Cancer Center in Kombination mit einer platinhaltigen (!) Konsolidierung bei Patienten mit rezidierten Lymphomen exploriert wurde <sup>30</sup>, keine belastbaren Daten in der Anwendung mit Rituximab zur Remissionsinduktion vor geplanter autoHCT beim LBCL. Auch in der Nutzenbewertung des IQWiG haben wir Referenzen hierzu</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht gefunden. Den Verfassern dieser Stellungnahme ist auch aus ihrer klinischen Praxis niemand bekannt, der dieses Regime je verwendet hätte.</p> <p>Auch wenn mit dem Zulassungsstatus der Einzelsubstanzen nicht vollständig kongruent, stellen Platin-haltige Salvage-Regimes somit die Versorgungsrealität in Deutschland dar. MINE hingegen spielt in der Praxis keinerlei Rolle, und Wirksamkeitsdaten in der heutigen Behandlungslandschaft fehlen komplett. Aus diesem Grunde kann zu seiner auch nur hypothetischen Effektivität in der hier in Rede stehenden Anwendung nichts gesagt werden, <b>so dass es für einen Nutzenvergleich mit einer wie auch immer gearteten Alternativtherapie gänzlich ungeeignet erscheint.</b> Sollte ein ernsthaftes Interesse bestehen, den Zusatznutzen einer neuen Behandlungsform mit der gelebten (und finanzierten) klinischen Praxis in Deutschland zu vergleichen, können ausschließlich die in TRANSFORM und ZUMA-7 verwendeten Platin-haltigen Regimes der Komparator sein.</p> <p><b>Für nicht Hochdosistherapie-geeignete Patienten mit PMBCL bzw. FL3B wurden palliative Regimes festgelegt, namentlich CEOP, DA-EPOCH und (nur für FL3B) Rituximab-Monotherapie (Fragestellung 3).</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Wie bereits angemerkt, tritt das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auf, während explizite Rezidive äußerst selten sind<sup>6-8</sup>. Insofern dürften die festgelegten Vergleichstherapien im Versorgungsalltag in aller Regel nicht in Frage kommen, weil sie als R-CHOP-analoge Regimes aufzufassen sind, deren Einsatz bei CHOP-refraktären Patienten wirkungslos sein muss. Beim EPOCH-Regime käme noch das Überschreiten der kumulativen Anthrazyklin-Grenzdosis als Kontraindikation hinzu.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das FL3B gehört biologisch und nach WHO 2022 jetzt auch nomenklatorisch zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen, bei denen CD20-Antikörper-Monotherapien nach aller Erfahrung wirkungslos sind.</p> <p>Entsprechend der gelebten Praxis dürften beim sehr seltenen rezidierten PMBCL statt der festgelegten, aber aus medizinischen und pharmakologischen Gründen unzweckmäßigen Vergleichstherapien aufgrund seiner biologischen Besonderheiten vorwiegend beim Hodgkin-Lymphom etablierte Salvagetherapien wie Checkpoint-Inhibitoren +/- Brentuximab Vedotin <sup>37;38</sup> zum Einsatz kommen, während bei Rezidiven des extrem seltenen FL3B DLBCL-typische Regimes auf Polatuzumab- oder Tafasitamab-Basis geeignet erscheinen. Alle diese Therapien sind jedoch für die Anwendung bei PMBCL bzw. FL3B nicht explizit zugelassen.</p> <p><b>Der von der Festlegung des G-BA abweichenden Bezugnahme des pU auf Axicel als Zweckmäßige Vergleichstherapie für alle 3 Fragestellungen wird nicht gefolgt.</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Im Versorgungsalltag ist derzeit bei CART-geeigneten Patienten (nicht zu verwechseln mit autoHCT-Eignung!) Axicel tatsächlich die regelhaft zu diskutierende Therapiealternative bei Patienten mit LBCL (nicht jedoch PMBCL) in der zweiten Linie und wäre daher grundsätzlich als die gebotene Zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Da aber die Nutzenbewertung für Axicel noch nicht abgeschlossen ist, erscheint die Eignung dieser Therapieform als Referenz im aktuellen Verfahren zum jetzigen Zeitpunkt fraglich. Dies deswegen, weil aufgrund Größe und Reife der zur Verfügung stehenden Datenbasis die Nutzenbewertung von Axicel mit größerer Exaktheit und Qualität</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)
	möglich sein sollte, als sie in diesem Verfahren möglich ist. Dies schließt auch Lebensqualitäts-bezogenen Endpunkte mit ein <sup>17</sup> .	
S. 37 - I.27 - ff.	<p><b>I 3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz</b></p> <p>In der IQWiG-Bewertung wird neben den Vergleichen mit Axicel auch die Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT als für die Nutzenbestimmung ungeeignet erachtet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Dies ist zwar insofern nachvollziehbar, als es sich jeweils um einarmige Studien handelt, wiewohl einarmige Studien in den bisherigen Verfahren zur CART-Therapie regelhaft die Basis der Nutzenbewertung bildeten. Allerdings ist die PILOT-Kohorte in Bezug auf Histologien, Indikationsfenster Zweitlinientherapie und Behandlungsablauf einschließlich der optionalen Bridgingtherapien und ihrer Inanspruchnahme weitgehend kongruent mit der Lisocel-Kohorte aus TRANSFORM. Darüber hinaus waren 54% der PILOT-Patienten primär refraktär und 21% innerhalb des ersten Jahres rezidiert und entsprechen damit dem TRANSFORM-Kollektiv. Der entscheidende Unterschied zu TRANSFORM besteht allerdings darin, dass das zentrale Einschlusskriterium für PILOT die Nicht-Eignung zur autoHCT war, zu objektivieren über ein Lebensalter von ≥70 Jahren, einen reduzierten Allgemeinzustand (ECOG 2) und/oder definierte Funktionseinschränkungen von Lunge, Herz, Niere und/oder Leber. Dementsprechend handelte es sich beim PILOT-Kollektiv um ältere (medianes Alter 74 (53-84) vs 60 (20-74) Jahre) und instabilere (ECOG 0 31%, ECOG 2 26% vs ECOG 0 52%, ECOG 2 0%) Patienten im Vergleich zur in der TRANSFORM-Lisocel-Kohorte <sup>25;39</sup>. Dennoch waren Ansprechraten (ORR 80% vs 87%, CR 54% vs 74%), PFS (46% vs 63%) und OS (70% vs 83%)</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>nach jeweils 12 Monaten annähernd vergleichbar. Auch wenn man nur die Patienten mit Hochrisikorezidiv/Primärprogress berücksichtigt, betrug die ORR in PILOT immer noch 74% <sup>39</sup>. Obwohl sich aufgrund dieser Daten eine etwas schlechtere Wirksamkeit von Lisocel bei autoHCT-ungeeigneten Patienten nicht ausschließen lässt, bleibt als zentraler Befund festzuhalten, dass sich auch in dieser Studie jenseits der 12-Monats-Landmarke ein PFS Plateau bei etwa 40% abzeichnet. Mit jeweils 2 Therapie-assoziierten Todesfällen sowohl in PILOT als auch in der TRANSFORM-Lisocel-Kohorte waren auch in dieser Beziehung keine messbaren Unterschiede zwischen Transplant-geeigneten und -ungeeigneten Patienten zu erkennen.</p> <p>Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich aus der PILOT-Studie starke Anhaltspunkte für Sicherheit und potenziell kurative Wirksamkeit von Lisocel bei autoHCT-ungeeigneten Patienten ergeben, deren nur formal begründete Nichtberücksichtigung die Konsequenz haben könnte, dass betroffenen Patienten eine potenziell lebensrettende Behandlung vorenthalten wird.</p>	
S. 59 - I.49 -	<p><b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte</b></p> <p><b>Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in die Bewertung eingehen sollten, benennt das IQWiG im Kontext der CART-Therapie erstmals das <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i>.</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Diese Neuerung wird von uns ausdrücklich begrüßt, da die Patientenrelevanz einer durch neue Therapieverfahren ermöglichten Kurationsperspektive bei ansonsten regelhaft letal verlaufenden Krankheitssituationen aufgrund der damit verbundenen Effekte auf Lebenserwartung und -qualität auf der Hand liegt. Nach unserer Einschätzung dürfte das Scheitern des kurativen Therapieansatzes jedoch am besten durch das PFS reflektiert sein, da die EFS-definierenden Ereignisse „Nicht-Erreichen einer CR</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>zu einem definierten Zeitpunkt“ noch „Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ mit hinreichender Sicherheit das Scheitern einer CART-Therapie anzeigen können.</p> <p><b>Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in die Bewertung eingehen sollten, benennt das IQWiG explizit u.a. CRS, nicht jedoch Neutropenien und Mucositis als typische transplantationsassoziierte UE.</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Neutropenien stellen sowohl nach CART-Therapie als auch nach autoHCT ein regelhaft vorkommendes, allerdings in Ausmaß und Persistenz sehr vielgestaltiges UE da, welches eine wesentliche Ursache des beiden Verfahren innewohnenden Risikos schwerer Infektionen ist. Die orale und gastrointestinale Mucositis spielt zwar bei der CART-Therapie keine nennenswerte Rolle <sup>40</sup>, stellt allerdings ein regelhaft vorkommendes, schmerzhaftes und infektionsbegünstigendes UE der autoHCT dar, welches maßgeblich Lebensqualität und Hospitalisierungsnotwendigkeit in der Frühphase nach autoHCT mitbestimmt <sup>41;42</sup>. Daher erscheinen diese beiden Parameter für eine fundierte Nutzenbewertung unverzichtbar (Abb 12 und 13 im Anhang B.3). Demgegenüber stellt das CRS zwar eine häufige CART-spezifische UE dar, hat aber aufgrund seiner guten und raschen Beherrschbarkeit und seiner allenfalls marginalen Auswirkungen aufs Gesamt-Outcome im Kanon der Haupttoxizitäten nach CART-Therapie und autoHCT nur ein sehr geringes Gewicht und erscheint für die Nutzenbewertung zumindest für Fragestellung 1 unerheblich.</p>	
S. 69 - I.59 -	<p><b>I 4.2 Eingeschlossene Endpunkte</b></p> <p><b>Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit: sich aus unvollständiger Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie ergebende Unsicherheiten.</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)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kommentar:</i> Hier möchten wir auf unseren Kommentar zu I 2 verweisen. <b>Die in TRANSFORM verwendete Vergleichstherapie entspricht exakt dem in Deutschland verwendeten Therapiestandard und muss daher die Basis der Nutzenbewertung sein.</b> Die Anwendung der vom G-BA artifiziell festgelegten Zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Fragestellungen 1 und 3 am Patienten widerspräche guter medizinischer und wissenschaftlicher Praxis, so dass das Beharren auf „Unsicherheiten aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie“ das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren ad absurdum führen würde.</p>	
S. 79 - I.69 -	<p><b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen</b></p> <p><b>Signifikanter Vorteil von Lisocel hinsichtlich Gesamtüberleben bei Patienten &lt;65 Jahre, nicht jedoch bei älteren Patienten.</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Die TRANSFORM-Studie war grundsätzlich nicht zur Feststellung von Überlebensendpunkten in Subgruppen gepowert. Hinsichtlich Lebensalter wurde außerdem nicht stratifiziert, so dass es hier zu einer Imbalance der Altersverteilung in den beiden Studienarmen gekommen ist, indem Patienten <math>\geq 65</math> 39% im Licocel-Arm, aber nur 26% im Standardarm ausmachten. Vor diesem Hintergrund erscheinen Subgruppen-Analysen in TRANSFORM im Allgemeinen und bezüglich Gesamtüberleben im Besonderen nur wenig aussagekräftig.</p> <p>Wenn sie aber dennoch in die Nutzenbewertung einfließen sollen, wäre präferentiell der primäre Endpunkt EFS als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ zu betrachten. Für diesen Endpunkt war die Effektstärke in beiden Altersgruppen gleichermaßen ausgeprägt (HR 0.314 (0.189-0.523) vs HR 0.266 (0.12-0.586)). Um die Diskrepanz zum Endpunkt OS bei den <math>\geq 65</math>jährigen zu verstehen, müsste man Informationen zu den Todesursachen und Folgetherapien,</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>speziell Lisocel-Salvage, für diese Teilkohorte zur Verfügung haben. Die in Anhang B.1 gezeigten Kaplan-Meier-Kurven lassen vermuten, dass das Versagen der Lisocel-Zweitlinientherapie bei den Älteren wesentlich schlechter aufgefangen werden kann als bei den jüngeren Patienten, während der Verlust der Krankheitskontrolle im Standardarm in beiden Altersgruppen gleichermaßen erfolgreich durch Salvage-Lisocel behandelt werden kann. Auf der anderen Seite ist das OS der 25 Patienten <math>\geq 65</math> im Standardarm von TRANSFORM mit ca 60% nach 2 Jahren ungewöhnlich hoch. Dies im Vergleich zu Studien aus der Vor-CART-Ära, wo in wesentlich größeren Kohorten regelmäßig 2-Jahres-überlebensraten von um die 40% berichtet wurden <sup>14;34</sup>, aber auch zum Standardarm von ZUMA-7, in dem das 2-Jahres-OS bei den <math>\geq 65</math>jährigen 51% betrug <sup>29</sup>. Dies mag darauf hindeuten, dass die Nutzenfeststellung für die Zweitlinienanwendung von Lisocel in dieser Altersgruppe dadurch erschwert wird, dass der Nutzen der Drittlinientherapie mit Lisocel relativ groß ist.</p>	
S. 81 - I.71 -	<p><b>I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</b></p> <p><b>Fragestellung 1: Pat., für die eine Hochdosistherapie in Frage kommt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Patienten &lt;65 Jahren; Zusatznutzen bei älteren Patienten nicht belegt.</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Unter der Prämisse, dass die in TRANSFORM beobachteten UE einerseits <u>nicht</u> auf erhebliche Sicherheitsunterschiede zwischen den beiden Armen hindeuten, und andererseits aufgrund ihrer allenfalls geringen Auswirkungen auf Mortalität und längerfristige Morbidität gegenüber den Endpunkten „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und Gesamtüberleben weitaus weniger Gewicht in der Nutzenbewertung haben sollten, sehen wir einen relevanten Zusatznutzen einer Zweitlinienbehandlung des LBCL bei autoHCT-geeigneten Patienten unabhängig vom Patientenalter. Der dieser</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>Einschätzung entgegenstehende Vorbehalt der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss in einem Addendum korrigiert werden.</p> <p>Die vom IQWiG bemühte Subgruppenanalyse weist aufgrund der oben aufgezeigten methodischen Einschränkungen nur ein geringes Gewicht auf und ist u.E. überdies anders zu interpretieren als von den Autoren dargelegt.</p> <p><b>Fragestellung 2 und 3: Pat., für die eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommt: Zusatznutzen nicht belegt.</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Hier sehen wir einen Anhaltspunkt für einen relevanten Zusatznutzen, beruhend auf den Daten der PILOT-Studie, die kuratives Potenzial der Zweitlinientherapie mit Lisocel für einen nennenswerten Anteil der behandelten Patienten dieser Gruppe wahrscheinlich machen, welches bei den Zweckmäßigen Vergleichstherapien bisher nicht dokumentiert ist. Dies gilt insbesondere für die Pat. der Fragestellung 3, für die die im Rahmen des Verfahrens festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich ungeeignet erscheint.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010;116:3724-3734.

2. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:2373-2380.
3. Lenz, G., Chapuy, B., Glass, B., Keil, F., Klapper, W., Nickelsen, M., Schmidberger, H., Schmitt, C. A., and Urban, N. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Onkopedia . 1-7-2022. Ref Type: Online Source
4. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:351-361.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.
6. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:782-790.
7. Camus V, Rossi C, Sesques P et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv.* 2021;5:3862-3872.
8. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann.Oncol.* 2011;22:664-670.
9. Koch K, Hoster E, Ziepert M et al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol* 2016;27:1323-1329.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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
16. 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.
17. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140:2248-2260.
18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Qualls D, Buege MJ, Dao P et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2023;140:323.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Locke FL, Chou J, Vardhanabhuti S et al. Association of Pretreatment Tumor Characteristics and Clinical Outcomes Following Second-Line Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:7565.
29. Westin JR, Locke FL, Dickinson M et al. Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin.Cancer Res.* 2023;29:1894-1905.
30. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995;13:1734-1740.
31. Philip T, Chauvin F, Armitage J et al. Parma international protocol: Pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1991;77:1587-1592.
32. 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.
33. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:4184-4190.
34. 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.
35. Fingrut WB, Gyurkocza B, Davis E et al. Racial disparities in access to alternative donor allografts persist in the era of "donors for all". *Blood Adv.* 2022;6:5625-5629.

36. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:757-766.
37. Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *B* 2023;142:141-145.
38. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J.Clin.Oncol.* 2019;37:3081-3089.
39. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23:1066-1077.
40. Schubert ML, Schmitt M, Wang L et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann.Oncol.* 2021;32:34-48.
41. Olivieri J, Mosna F, Pelosini M et al. A Comparison of the Conditioning Regimens BEAM and FEAM for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Lymphoma: An Observational Study on 1038 Patients From Fondazione Italiana Linfomi. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2018;24:1814-1822.
42. Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K et al. A randomized phase 3 trial of auto vs allo transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood* 2021;137:2646-2656.