

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

Datum	5. Februar 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen Maraleucel (Nutzenbewertung IQWiG vom 16.01.2023)
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 12.01.2023 (Nr. 1491) festgestellt, dass sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Lisocabtagene Maraleucel (Lisocel) zur Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome jenseits der zweiten Therapielinie <u>nicht</u> ergeben. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 16.01.2023 eröffnet.</p> <p>Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierte Klinische Prüfungen. Solche sind bisher nicht erfolgt und in absehbarer Zeit auch nicht zu erwarten.</p> <p>Insofern kann der Ansatz des IQWiG nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch indirekte Evidenz zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie und konstruierte, nicht spezifizierte Komparatoren aus dem Bereich nicht-zellulärer Therapien beschränken. Eine derartige artifizielle Bezugnahme auf die pauschalen Effekte vermeintlich zweckmäßiger Vergleichstherapien aus dem Leitlinien-Arsenal erscheint nicht zielführend; zum einen aufgrund der Vielzahl nicht zu beeinflussender oder nicht identifizierbarer Störfaktoren, zum anderen, weil sich mit den meisten der in den Leitlinien aufgeführten Optionen im Gegensatz zu Lisocel kein kurativer Therapieanspruch verbindet. Stattdessen muss die Strategie darin bestehen, eine „Positivliste“ sämtlicher Therapien im zugelassenen Indikationsfenster zu erstellen und zu überprüfen, ob für diese jeweils in publizierten Real-World-Analysen Anhaltspunkte für <b>kuratives Potenzial</b> gefunden werden konnten. Wenn man die anhand dieses Kriteriums unzweckmäßigen Vergleichstherapien deselektioniert, kommen aus unserer Kenntnis der Datenlage uneingeschränkt nur andere zugelassene CART-Therapien für einen zweckmäßigen Vergleich in Frage.</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>Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG sehen wir jedoch Anhaltspunkte für einen potenziellen Zusatznutzen von Lisocel gegenüber den beiden anderen zugelassenen indikationsgleichen CART-Therapien.</b></p> <p>Vor diesem Hintergrund möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen des Bewertungsverfahrens vorschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berücksichtigung der TRANSFORM-Studie zur Extrapolation der patientenrelevanten Endpunkte Ansprechrate, Lebensqualität (hier sollten die Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko verwendbar sein) sowie des Ansprechrate, Lebensqualität und Überlebenswahrscheinlichkeit aggregierenden Endpunktes PFS mit Lisocel, und auch des Vergleichs mit der Therapiealternative sequenzielle Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT</li> <li>• Prospektive Erfassung der gegenüber anderen CART-Therapien potenziell vorteilhaften Kriterien Ansprechrate, PFS, OS und Patient-reported Outcomes im Rahmen einer DRST-Registerstudie zur Erhärtung der bisher vorliegenden Indizien für einen Zusatznutzen. Diese könnte sich an die vom G-BA geförderte Versorgungsforschungsstudie INTEGRATE-ATMP anlehnen oder partiell innerhalb dieser erfolgen. Dies böte auch Gelegenheit, versorgungsrelevante logistische Aspekte (z.B. Zeitintervall – Produktverfügbarkeit, Herstellungsslot-Verfügbarkeit) vergleichend zu evaluieren.</li> <li>• Schließlich bliebe – wesentlich aufwändiger – eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung als prospektives Evaluationsinstrument.</li> <li>• Kontinuierliche Evaluation der in näherer Zukunft v.a. aus dem US-amerikanischen Versorgungsraum und von der EBMT zu erwartenden Real-Word-Analysen mit Lisocel in der zu bewertenden Indikation.</li> </ul> <p>Fazit: Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG sehen wir Anhaltspunkte für einen potenziellen Zusatznutzen von Lisocel gegenüber den beiden anderen zugelassenen indikationsgleichen CART-</p>	

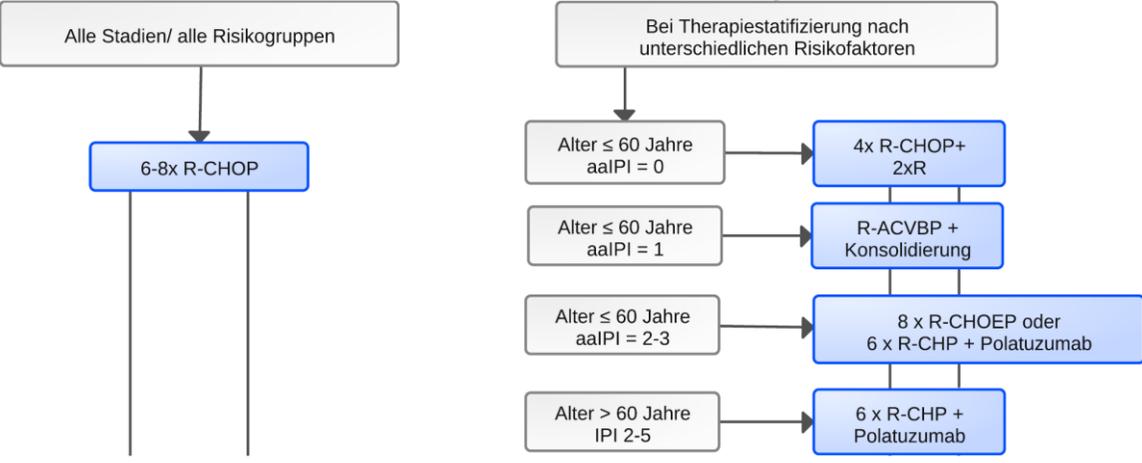
Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapien. Zur Erhärtung dieser Indizien sollten anwendungsbegleitende Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgen, die jedoch nicht zur Beeinträchtigung der Marktverfügbarkeit führen dürfen. Einen (bisher nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen gegenüber pharmakologischen und anderen zellbasierten Vergleichstherapien halten wir für gegeben.</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 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 Deeskalationen 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,</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>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 Ergebnissen <sup>3;5;9</sup>, so dass FL 3B / FLBL im hier zu evaluierenden Indikationsfenster eine Rarität darstellen <sup>10;11</sup>.</p> <p>Zum besseren Verständnis werden die 3 indikationsdefinierenden Entitäten im Folgenden als <i>großzellige B-Zell-Lymphome (LBCL)</i> zusammengefasst.</p> <p><b>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Primärtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)</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)

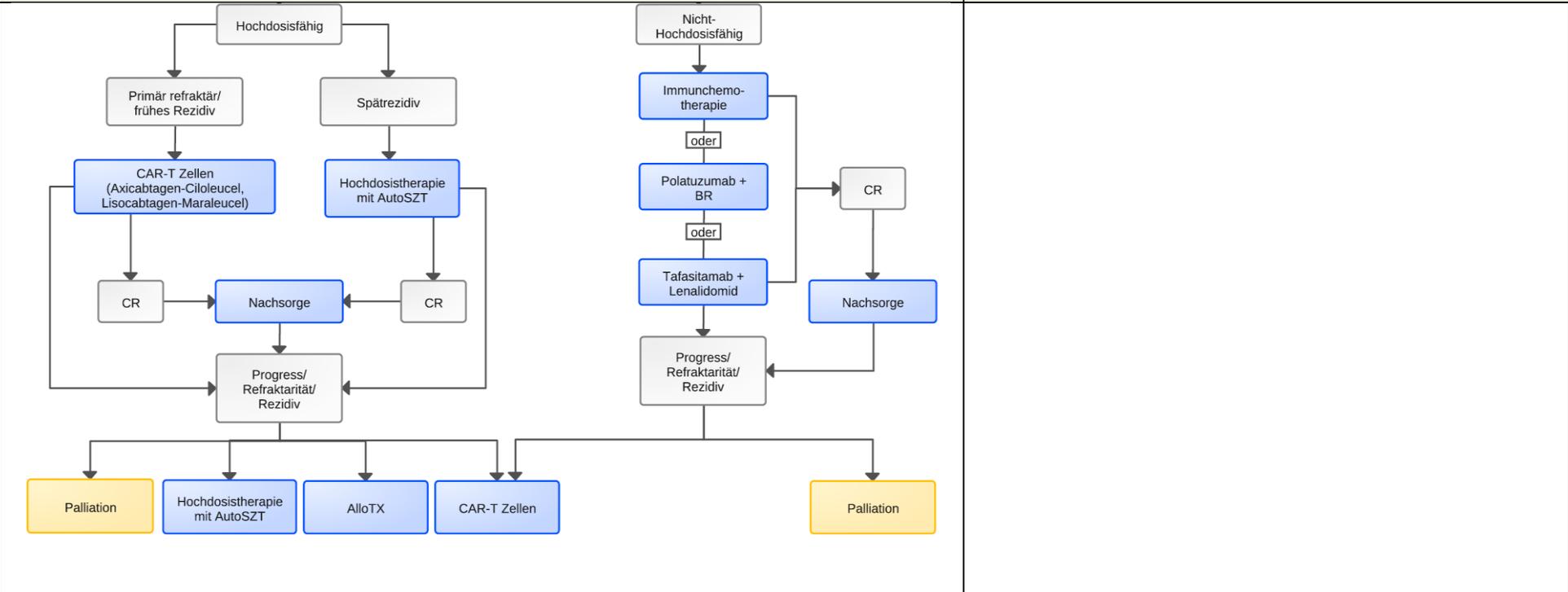
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <pre> graph TD     A[Alle Stadien/ alle Risikogruppen] --&gt; B[6-8x R-CHOP]     C[Bei Therapiestatifizierung nach unterschiedlichen Risikofaktoren] --&gt; D[Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 0]     C --&gt; E[Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 1]     C --&gt; F[Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 2-3]     C --&gt; G[Alter &gt; 60 Jahre IPI 2-5]     D --&gt; H[4x R-CHOP+ 2xR]     E --&gt; I[R-ACVBP + Konsolidierung]     F --&gt; J[8 x R-CHOEP oder 6 x R-CHP + Polatuzumab]     G --&gt; K[6 x R-CHP + Polatuzumab]     </pre>	
<p><b>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</b></p> <p>Als 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>12</sup>. Aufgrund des in der Rezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten tatsächlich durchgeführt werden <sup>13;14</sup>. Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden <sup>13;15</sup>. 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</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>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). Bei den wenigen Patienten, die trotz grundsätzlicher Eignung dafür vorher keine autoHCT erhalten haben, könnte dieser Behandlungsweg versucht werden; die Erfolgsaussichten sind jedoch noch geringer als in der Zweitlinie <sup>16</sup>.</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>17;18</sup>. Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden <sup>19-21</sup>. Ähnliches gilt für Tafasitamab <sup>22</sup>. <b>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</b> <sup>3;12</sup> (Abbildung 2).</p> <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)

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



Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem LBCL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelassener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben den bereits länger im Versorgungsalltag etablierten Produkten Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) sind dies Tisagenlecleucel (Tisacel) und seit Juni 2022 auch Lisocabtagen Maraleucel (Lisocel) <sup>10;23;24</sup>. 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

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>Überleben (PFS) von 35%-45% und ein Gesamtüberleben von &gt;50% erreicht <sup>25-30</sup>. Bemerkenswert ist, dass jenseits der 15. Monats nach Axicel-Infusion so gut wie keine Rezidivereignisse mehr auftreten <sup>25;27;28;30;31</sup>. Höhergradige Zytokinfreisetzungssyndrome (CRS) werden bei &lt;10% der Patienten, und höhergradige Neurotoxizitäten bei immerhin 15%-30% der Patienten beobachtet, wobei das Risiko von Neurotoxizität mit Axicel höher als mit Tisacel zu sein scheint <sup>32</sup>. Für die 3%-8% betragende Non-Relapse Mortality (NRM) sind jedoch vor allem Infektionen als Folge der teils protrahierten Neutropenien und des länger anhaltenden kombinierten T- und B-Zelldefekts nach CART-Therapie verantwortlich <sup>27;28;30</sup>. Prädiktoren eines ungünstigen Behandlungsergebnisses sind einerseits Tumoraktivitätsparameter wie die LDH, andererseits der Allgemeinzustand des Patienten zu Therapiebeginn <sup>25;27;28;30-32</sup>. Demgegenüber spielt das Lebensalter per se für das Behandlungsergebnis keine nachteilige Rolle <sup>30;33</sup>.</p> <p>Mittlerweile deuten relativ umfangreiche Analysen aus dem Versorgungsalltag sowohl in den USA als auch in Europa darauf hin, dass Axicel sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des progressionsfreien Überlebens Vorteile gegenüber Tisacel besitzt <sup>27;28;30-33</sup>.</p> <p>Mit Licocel steht nun ein drittes CAR-T-Zell-Produkt für die Behandlung des LBCL jenseits der zweiten Linie zur Verfügung. Studiendaten lassen vermuten, dass es in dieser Indikation eine vergleichbare Wirksamkeit wie Axicel bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil aufweist.<sup>10</sup> Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag fehlen allerdings bisher.</p> <p>Mittlerweile ist Axicel auch für die <i>Zweitlinienbehandlung</i> des LBCL zugelassen, nachdem in einer Phase-3-Studie signifikante Vorteile hinsichtlich ereignisfreien Überlebens und Lebensqualität gegenüber dem bisherigen Standard (sequenzielle Chemoimmuntherapie mit konsolidierender auto-SCT) gezeigt werden konnten <sup>14;34</sup>. Für Lisocel existieren kongruente Studienergebnisse für die zweite Linie <sup>11;35</sup>, bisher allerdings ohne entsprechende Indikationserweiterung in Europa. Da eine vorausgegangene CART-Therapie die Grundlage für eine zweckmäßige Rezidivtherapie in dritter oder späterer Linie erheblich verschieben dürfte, beziehen sich die folgenden Einlassungen ausschließlich auf CART-naive Patientenpopulationen.</p>	



## 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. 29 - I.20 - ff.	<p><b>I 2 Fragestellung</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die zu prüfende Indikation neben einer umfangreichen Aufzählung von Chemotherapien, Chemoimmuntherapien und Therapien mit zielgerichteten bzw. immunmodulierenden Substanzen die beiden schon länger zugelassenen CART-Therapien (Axicel, Tisacel) sowie die allogene und autologe Stammzelltransplantation aufgeführt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Die Prognose von Patienten mit refraktärem oder rezidivierten großzelligem B-Zell-Lymphom ist grundsätzlich ungünstig. Registeranalysen zeigen übereinstimmend, dass das mediane Gesamtüberleben (OS) nach Versagen der ersten<sup>36;37</sup> oder einer späteren Therapielinie<sup>38;39</sup> ungeachtet der tatsächlich verwendeten Behandlungsstrategie (teils deutlich) weniger als ein Jahr beträgt. Allerdings überlebt jeweils ein kleinerer Anteil (ca. 10-20%) langfristig. Daraus ergibt sich, dass das DLBCL im Gegensatz zu den meisten onkologischen Systemerkrankungen auch in der Refraktär- oder Rezidivsituation potenziell heilbar zu sein scheint. <b>Der die Prognose determinierende Parameter ist daher nicht das mediane Überleben, sondern der Anteil der Patienten mit Langzeitüberleben (biphasische bzw. plateaubildende Überlebenskurve).</b> Insofern sollten die zweckmäßigen Vergleichstherapien auch nach diesem Kriterium ausgewählt werden, insbesondere wenn es sich um die Nutzenbewertung einer Therapie mit explizitem kurativem Anspruch wie Lisocel handelt. Belastbare Evidenz für kuratives Potenzial individueller Rezidivtherapien beim rezidivierten LBCL existiert bisher nur für Transplantationen und CART-Therapien, so dass u.E. auch nur diese als zweckmäßige</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)
	Vergleichstherapien zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lisocel herangezogen werden können.	
S. 45 - I.36 - ff.	<p><b>I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz</b></p> <p>In der IQWiG-Bewertung werden sämtliche vom pU herangezogenen Vergleichskollektive als ungeeignet beurteilt und diese Einschätzung ausführlich begründet.</p> <p>Kommentar: Die vom IQWiG geäußerten Bedenken zur Vergleichbarkeit der <i>aQCC/NDS-NHL-001-Kohorte</i> können in wichtigen Punkten nachvollzogen werden. Dies betrifft insbesondere die fehlenden Informationen zum Allgemeinzustand und zum IPI-Score. Hinzu kommt der stark divergierende Indexzeitraum, der für die NDS-Kohorte bereits 2003 beginnt und somit zwangsläufig die in den dazwischenliegenden 15 Jahren erreichten potenziell OS-wirksamen Verbesserungen im Salvage- und Supportive-Care-Bereich außer Acht lassen muss. Aus diesem Grund können, wie in der IQWiG-Bewertung vermutet, Antikörperwirkstoffkonjugate oder andere zielgerichtete Pharmaka auch nur bestenfalls bei einem kleinen Teil der Patienten der NDS-Kohorte zum Einsatz gekommen sein. Allerdings steht auch für diese modernen Therapeutika der Nachweis kurativen Potenzials in der Drittlinientherapie des LBCL und somit therapeutischer Äquivalenz zu den CART-Produkten bisher aus (s.o.)</p> <p>Hinsichtlich des Vergleichs mit der ZUMA-1-Studie könnte die TRANSCEND-Kohorte tatsächlich ein etwas günstigeres Profil aufweisen. Dennoch sind auch die TRANSCEND-Populationen mit &gt;95% Versagen zweier Vortherapien, 67% refraktärer</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>Patienten oder solchen mit Frührezidiv nach autoHCT immer noch prognostisch sehr ungünstig. Hinzu kommt, dass bei der ZUMA-1-Studie Bridging nicht erlaubt war und somit Patienten mit dem beim LBCL nicht seltenen unmittelbaren Therapiebedarf nicht eingeschlossen werden konnten. Dies impliziert eine Selektion günstiger Risiken. Demgegenüber erhielten 59% der TRANSCEND-Population Bridgingtherapien. In der Summe muss ausweislich der Zulassungsstudien <i>beiden</i> Produkten im zugelassenen Indikationsfenster hinsichtlich Ansprechen, PFS und OS eine außerordentlich hohe Wirksamkeit mit kurativem Potenzial attestiert werden, die mit anderen zugelassenen Therapien nach der aktuellen Datenlage nicht erreicht wird und sich auch mit der publizierten Evidenz zu Transplantationsverfahren vorteilhaft vergleicht. Die vorliegenden Daten geben jedoch keine belastbaren Hinweise für Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Produkten.</p> <p>Auch (tatsächlich infundierte) JULIET-Population lässt sich jenseits der Prognose-dominierenden Determinanten Versagen zweier Therapielinien und hoher Anteil refraktärer Patienten nicht valide mit der TRANSCEND-Population vergleichen. Der Anteil von Patienten mit Notwendigkeit einer Bridging-Therapie war hier noch größer, das Intervall Leukapherese – CART-Infusion mit seinen unklaren Effekten auf Patientenselektion, Resistenzentwicklung und Toxizitätsexposition allerdings auch. Auch wenn das nackte PFS-Plateau der infundierten Patienten mit gut 30% nach 2 Jahren in Juliet niedriger imponiert als in ZUMA-1 und TRANSCEND mit jeweils um die 40% und auch hierzu eine Konkordanz mit Real-World-Analysen besteht <sup>27;31;32;40</sup>, lassen sich aus den Daten der Zulassungsstudien allein keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen den 3 Produkten valide ableiten.</p> <p>Auf die Bewertung der Eignung der alloHCT als zweckmäßige Vergleichstherapie hat das IQWiG verzichtet.</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>UE: Die in der IQWiG-Bewertung vorgebrachten Argumente zur eingeschränkten Vergleichbarkeit von Häufigkeit und Schweregrad des CRS zwischen den 3 Zulassungsstudien können nachvollzogen werden. Allerdings erscheint das CRS aufgrund seiner in der Regel guten Beherrschbarkeit, kurzen Dauer und insgesamt nur marginalen Bedeutung für das Gesamtoutcome der CART-Therapie aus klinischer Sicht für die Nutzenbewertung von CART-Therapien nur von geringer Relevanz. Wesentlich bedeutsamer sind die Neuro- und Hämatotoxizität sowie die mit der CART-Therapie assoziierte B- und T-Zelldefizienz<sup>27;41</sup>. Diese werden vom IQWiG in seiner Bewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Neurologische Ereignisse wurden in allen 3 Studien einheitlich nach den CTCAE-Kriterien Version 4.03 klassifiziert. Auch wenn hier ebenfalls das unterschiedliche Patientenrisikoprofil zu gewissen Verzerrungen geführt haben könnte, dürfte dieser Effekt bei weitem nicht ausreichen, um das substanziiell häufigere Auftreten höhergradiger (<math>\geq</math> Grad 3) Neurotoxizität nach Axicel (28%) im Vergleich zu Lisocel (10%) und auch Tisacel (12%) zu erklären. Diese Diskrepanz wird durch entsprechende Beobachtungen in den CART-Armen der 2L-Phase-3-Studien bestätigt, in den höhergradige Neurotoxizität in 21% (Axicel, ZUMA-7) bzw. 12% (Lisocel, TRANSFORM) der Anwendungen berichtet wurde<sup>11;34</sup>.</p> <p>Angaben zu persistierender Neutropenie Grad <math>\geq 3</math> 1 bzw. 3 Monate nach CART-Gabe lauten 17%/3% in TRANSCEND gegenüber 26%/11% in ZUMA-1 und 24%/0% in JULIET. Das Risiko von Grad <math>\geq 3</math> Neutropeniepersistenzen wird durch Vorverlagerung der CART-Therapie in die zweite Therapielinie nicht erkennbar vermindert: TRANSFORM (37%/18%) bzw. ZUMA-7 (26% / nicht berichtet): Insgesamt ergeben sich aus diesen Daten keine belastbaren Hinweise für einen differenziellen Effekt der verschiedenen zugelassenen CART-Therapien auf das Risiko persistierender Neutropenien..</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. 57 - I.47 -	<p><b>I 4     Ergebnisse zum Zusatznutzen</b></p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocel in der zu bewertenden Indikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p><i>Kommentar:</i> Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Solche sind weiterhin nicht erfolgt und dürften in absehbarer Zeit mit den derzeit zugelassenen Salvage-Therapiestandards jenseits der zweiten Therapielinie auch nicht stattfinden. Die alternative potenziell kurative zelluläre Immuntherapie alloHCT kommt aufgrund Ihrer Verträglichkeitsnachteile hierfür nicht in Frage <sup>42-45</sup>. Eine autoHCT dürfte bei der großen Mehrzahl der Patienten in dieser Behandlungssituation weder möglich noch medizinisch sinnvoll sein. Dies umso mehr, als die Daten der TRANSFORM- und ZUMA-7-Studien in zweiter Behandlungslinie auf eine signifikante Überlegenheit von CART-Therapien gegenüber einer auf eine autoHCT abzielende Therapiestrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte hindeuten <sup>11;14;35</sup>. Vergleichende Studien von Lisocel mit den in der zu bewerteten Indikation bereits länger zugelassenen CART-Therapien sind angesichts der internationalen Zulassungs- und Vergütungsszenarien in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.</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>Vor diesem Hintergrund könnte die Konsequenz sein, sich auf den Standpunkt zu stellen, dass unter diesen Umständen eine Zusatznutzenbewertung grundsätzlich nicht möglich ist. Allerdings birgt diese puristische Sichtweise die Gefahr, dass einem großen Teil betroffener Patienten eine potenziell kurative Behandlungsoption, die gegenüber Axicel eine bessere Verträglichkeit und gegenüber Tisacel eine bessere Wirksamkeit aufweisen könnte, bei ansonsten ausschließlich palliativen Alternativen vorenthalten wird. Allein aus Gründen der Versorgungssicherheit erscheint es angezeigt, angesichts des komplexen und vielfältigen Störungen gegenüber anfälligen Herstellungsprozesses von CART-Therapien eine weitere Alternative marktverfügbar zu haben. Dies auch, weil sich bei der zusätzlichen Verfügbarkeit eines weiteren Produkts die Gesamtzahl der zu finanzierenden CART-Therapien im hier zu bewertenden Indikationsfenster aufgrund der limitierten Anzahl der zu behandelnden Fälle nicht erhöhen dürfte.</p> <p>Insofern kann der Ansatz des IQWiG nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch indirekte Evidenz zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie und konstruierte, nicht spezifizierte Komparatoren aus dem Bereich nicht-zellulärer Therapien beschränken. Eine derartige artifizielle Bezugnahme auf die pauschalen Effekte vermeintlich zweckmäßiger Vergleichstherapien aus dem Leitlinien-Arsenal erscheint nicht zielführend; zum einen aufgrund der Vielzahl nicht zu beeinflussender oder nicht identifizierbarer Störfaktoren, zum anderen, weil sich mit den meisten der in den Leitlinien aufgeführten Optionen im Gegensatz zu Lisocel kein kurativer Therapieanspruch verbindet. Stattdessen muss die Strategie darin bestehen, eine „Positivliste“ sämtlicher Therapien im zugelassenen Indikationsfenster zu erstellen und zu überprüfen, ob für diese jeweils in publizierten Real-World-Analysen Anhaltspunkte für <b>kuratives Potenzial</b> gefunden werden konnten. Wenn man die anhand dieses Kriteriums unzweckmäßigen Vergleichstherapien deselektioniert, kommen aus unserer Kenntnis</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Datenlage uneingeschränkt nur andere zugelassene CART-Therapien für einen zweckmäßigen Vergleich in Frage.</p> <p>Vor diesem Hintergrund möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen des Bewertungsverfahrens vorschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berücksichtigung der TRANSFORM-Studie zur Extrapolation der patientenrelevanten Endpunkte Ansprechrate, Lebensqualität (hier sollten die Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko extrapolierbar sein) sowie des Ansprechrate, Lebensqualität und Überlebenswahrscheinlichkeit aggregierenden Endpunktes PFS, und auch des Vergleichs mit der Therapiealternative sequenzielle Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT</li> <li>• Prospektive Erfassung der gegenüber anderen CART-Therapien potenziell vorteilhaften Kriterien Ansprechrate, PFS, OS und Patient-reported Outcomes im Rahmen einer DRST-Registerstudie zur Erhärtung der bisher vorliegenden Indizien für einen Zusatznutzen. Diese könnte sich an die vom G-BA geförderte Versorgungsforschungsstudie INTEGRATE-ATMP anlehnen oder partiell innerhalb dieser erfolgen. Dies böte auch Gelegenheit, versorgungsrelevante logistische Aspekte (z.B. Zeitintervall – Produktverfügbarkeit, Herstellungs- und Verfügbarkeitsaspekte) vergleichend zu evaluieren.</li> <li>• Schließlich bliebe – wesentlich aufwändiger – eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung als prospektives Evaluationsinstrument.</li> <li>• Kontinuierliche Evaluation der in näherer Zukunft v.a. aus dem US-amerikanischen Versorgungsraum und von der EBMT zu erwartenden Real-World-Analysen mit Lisocel in der zu bewertenden Indikation.</li> </ul>	

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>Fazit: Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG sehen wir Anhaltspunkte für einen potenziellen Zusatznutzen von Lisocel gegenüber den beiden anderen zugelassenen indikationsgleichen CART-Therapien. Zur Erhärtung dieser Indizien sollten anwendungsbegleitende Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgen, die jedoch nicht zur Beeinträchtigung der Marktverfügbarkeit führen dürfen. Einen (bisher nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen gegenüber pharmakologischen und anderen zellbasierten Vergleichstherapien halten wir für gegeben.</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. Lenz, G., Fridrik, M. A., Klapper, W., Schmitz, N., and Glass, B. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. *Onkopedia Leitlinien.* 30-8-2019. Ref Type: Online Source
13. 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.
14. 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.
15. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:365-371.
16. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:51-57.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:3119-3128.
26. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:3095-3106.
27. Bethge WA, Martus P, Schmitt M et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022;140:349-358.
28. Kuhnl A, Roddie C, Kirkwood AA et al. A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br.J.Haematol.* 2022;198:492-502.
29. Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica* 2023;108:110-121.
30. Jacobson CA, Locke FL, Ma L et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant.Cell Ther.* 2022;28:581.e1-581.e8.
31. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat.Med.* 2022;28:2145-2154.
32. Landsburg DJ, Erigault M, Heim M et al. Real-World Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Subgroup Analyses from the CIBMTR Registry [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2022;140:656.
33. Dreger P, Holtick U, Subklewe M et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience. *Bone Marrow Transplant.* 2022

34. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:640-654.
35. 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* 2022
36. 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.
37. 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.
38. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:216-221.
39. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800-1808.
40. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4:5414-5424.
41. Rejeski K, Perez PA, Sesques P et al. CAR-HEMATOTOX: A model for CAR T-cell related hematological toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;138:2499-2513.
42. Dreger P, Dietrich S, Schubert ML et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv.* 2020;4:6157-6168.
43. Glass B, Sureda A, Boumendil A et al. Allogeneic stem cell transplantation or CART therapy in  $\geq$  third line treatment of large B cell lymphoma (LBCL) [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2022;140:3344.
44. Hamadani M, Gopal AK, Pasquini MC et al. Allogeneic Transplant and CAR-T Therapy After Autologous Transplant Failure in DLBCL: A Noncomparative Cohort Analysis. *Blood Adv.* 2022;6:486-494.
45. Dreger P, Fenske TS, Montoto S et al. Cellular immunotherapy for refractory DLBCL in the CART era: still a role for allogeneic transplantation? *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2020;26:e77-e85.