

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

Datum	15. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Axicabtagen Ciloleucel (Nutzenbewertung IQWiG vom 24.09.2024)
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT / DGHO / GLA</i>
Beteiligte Autoren	Prof. Dr. Peter Dreger (DAG-HSZT) Prof. Dr. Francis Ayuk (GLA) Prof. Dr. Wolfgang Bethge (DAG-HSZT) Prof. Dr. Björn Chapuy (GLA) Prof. Dr. Bertram Glaß (GLA) Prof. Dr. Georg Lenz (GLA) Prof. Dr. Bernhard Wörmann (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**

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung vom 24.09.2024 (Nr. 1858) festgestellt, dass sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) zur Behandlung groß-zelliger B-Zell-Lymphome (DLBCL, HGBCL) in der zweiten Therapielinie für Transplantations-geeignete Patienten* ergibt. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 01.10.2024 eröffnet. Basis der Nutzenbewertung ist die randomisierte Phase-III-Studie ZUMA-7, in der Axicel mit dem bisherigen Standard Platin-haltige Salvagetherapie mit konsolidierender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (autoHCT) verglichen wird. Das IQWiG-Gutachten kommt zu dem Urteil, dass sich aus der publizierten bzw. vom pU vorgelegte Evidenz aus ZUMA-7 lediglich zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen einer Axicel-Therapie in der hier zu prüfenden Indikation ergibt, während insbesondere zum Endpunkt Gesamtüberleben sich kein Zusatznutzen belegen ließe.</p> <p><b>Demgegenüber sehen wir auf der verfügbaren Datenbasis unverändert relevanten Zusatznutzen von Axicel in der Zweitlinientherapie von Pat. mit großzelligem B-Zell Lymphom, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind, sowohl hinsichtlich Mortalität als auch Morbidität.</b></p> <p><i>Begründung:</i> Die zur Aberkennung eines Zusatznutzens hinsichtlich des <i>Gesamtüberlebens</i> als wichtigstem patientenrelevanten Endpunkt in ZUMA-7 angeführten Argumente erscheinen teils konstruiert, teils stark überbewertet. So dürften sich die aus Diskrepanzen zwischen zentraler und</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>prüfärztlicher Ansprechbeurteilung resultierenden Verzerrungen allenfalls marginal und dann eher zuungunsten des Prüfarms auswirken. Darüber hinaus ist für die sachgerechte Beurteilung des Ausmaßes des Überlebensvorteils des Prüfarms die Hazard ratio selbst und nicht die obere Konfidenzintervallgrenze zugrunde zu legen. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Verwendung von CART-Therapien im Rahmen der Folgetherapien im Vergleichsarm mit einem signifikanten Überlebensvorteil verknüpft war, so dass die Abschwächung des Überlebensvorteils im Vergleich zum PFS-Vorteil im Prüfarm offenbar zumindest teilweise auf die Verwendung von CART-Therapien als Rezidivbehandlung im Vergleichsarm zurückzuführen ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zum Endpunkt <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> erscheint das progressionsfreie Überleben besser geeignet als der verzerrungsanfällige Endpunkt EFS und seine artifiziellen Derivate mEFS1 und mEFS2.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p><b>2. Einleitung: Grundlagen</b></p> <p>Hierzu verweisen wir auf unsere Darstellung in unserer ursprünglichen Stellungnahme vom 15.10.2024.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</b></p> <p>Nach R-CHOP-basierter Standard-Primärtherapie muss im Mittel bei etwa 35-40% der Patienten* mit einem Therapieversagen gerechnet werden <sup>1;2</sup>, welches sich in etwa 75% der Fälle als primäre Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten manifestiert, kollektiv als <i>Hochrisikorezidiv</i> bezeichnet. Diese Patienten* hatten mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten eine sehr ungünstige Prognose mit 2-Jahresüberlebensraten von deutlich unter 20% <sup>3;4</sup>. Als Standardzweitlinientherapie des LBCL galt bei geeigneten Patienten* unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (&lt;50% der Primärtherapieversager) eine platinhaltige Chemoimmuntherapie gefolgt - bei Therapieansprechen - von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) <sup>5;6</sup>. Aufgrund des in der Hochrisikorezidivsituation</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>häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten* tatsächlich durchgeführt werden <sup>4;7</sup>. Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten* mit einem Rückfall gerechnet werden <sup>4;8</sup>. Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer Kuration zugeführt werden konnten.</p> <p>Patienten*, die auf eine intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategie inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloHCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten* (&lt;65-70 Jahre).</p> <p>Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim primär refraktären bzw. früh rezidierten LBCL kein etablierter Standard mit gesicherter kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner HCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab-Vedotin oder Tafasitamab-Dauertherapie bzw. den bispezifischen Antikörpern Glofitamab und Epcoritamab auch für diese Modalitäten für einen begrenzten Anteil der behandelten Patienten* kuratives Potenzial <sup>9-12,17</sup>. Für Polatuzumab-Vedotin und Tafasitamab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden <sup>13-17</sup>. Es ist daher davon auszugehen, dass es sich beim LBCL bei primärem frühem Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien für die überwiegende Mehrzahl der Patienten um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt <sup>18</sup> (<b>Abbildung 1</b>).</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD     A[CAR-T-fähig] --&gt; B[Primär refraktär/ frühes Rezidiv ≤12 Monate]     A --&gt; C[Spätrezidiv &gt;12 Monate]     B --&gt; D["CAR-T Zellen (Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen-Maraleucel)"]     D --&gt; E[Refraktärität/ Rezidiv]     E --&gt; F[Allogene SZT]     E --&gt; G["Epcoritamab oder Glofitamab"]     C --&gt; H[Hochdosisfähig]     C --&gt; I[Nicht-Hochdosisfähig]     H --&gt; J["Platinhaltige Salvage Hochdosistherapie mit autologer SZT"]     J --&gt; K[Refraktärität/ Rezidiv]     K --&gt; L[CAR-T Zellen]     I --&gt; M["Polatuzumab + BR oder Tafasitamab + Lenalidomid oder Immunchemotherapie"]     M --&gt; N[Refraktärität/ Rezidiv]     N --&gt; O[CAR-T Zellen]         </pre>	

Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie bei CAR-T-fähigen Pat. (Onkopedia, Stand Januar 2024)

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten* mit früh rezidiviertem/refraktärem LBCL in zweiter Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben Lisocabtagen Maraleucel (Lisocel) ist das Axicabtagen Ciloleucel (Axicel). Beide Produkte haben sich in randomisierten Phase-3-Studien (TRANSFORM bzw. ZUMA-7) mit dem primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) bei Patienten mit Hochrisikorezidiv eines LBCL dem bisherigen Standard einer Platin-haltigen Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT signifikant und deutlich (Hazard ratio (HR) jeweils &lt;0,5) überlegen gezeigt <sup>19-22</sup>. Für Axicel konnte mittlerweile nach 4-jähriger Nachbeobachtungszeit in der ZUMA-7-Studie auch ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt werden (HR 0,73, 95%CI 0,54-0,98) <sup>22</sup>.</p> <p>Bemerkenswert ist, dass in beiden RCTs in den CART-Armen jenseits der 18. Monats nach CART-Infusion Rezidivereignisse allenfalls noch sporadisch auftreten <sup>20;22</sup>, so dass ein substanzieller Teil (ca. 40%) langfristig krankheitsfrei bleibt. Die hier zu beobachtende Plateaubildung in den Überlebenskurven entspricht somit dem aus klinischen Studien und Real-World-Analysen zur CART-Therapie beim LBCL jenseits der zweiten Therapielinie bekannten Muster und bestätigt das kurative Potenzial der CD19-gerichteten CART-Therapie bei dieser Entität.</p> <p>Im Gegensatz zu weiter fortgeschrittenen Therapiesituationen konnten prognostische Faktoren für den CART-Erfolg in der LBCL-Zweitlinientherapie bisher nicht herausgearbeitet werden. Insbesondere für die üblicherweise bedeutsamen Risikofaktoren Tumormasse, Tumoraktivität und Patientenalter lassen sich im CART-Arm der ZUMA-7-Studie keine nachteiligen Effekte zeigen <sup>23</sup>.</p> <p>Studiendaten aus der zweiten und aus späteren Therapielinien lassen vermuten, dass Lisocel eine vergleichbare Wirksamkeit wie Axicel bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil aufweist<sup>24</sup>.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35 - I.24 - ff.	<p><b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b></p> <p><b>I 3.2 Studiencharakteristika</b></p> <p><b>Limitationen der Studie: Potenziell datengetriebene Änderungen des Studienprotokolls</b></p> <p>Im aktuellen IQWiG-Gutachten wird wie im Vorgutachten spekuliert, dass die Änderungen an notwendiger Ereigniszahl und Nachbeobachtungsdauer für die primäre EFS-Analyse mangels klar definierter Trennung zwischen Studienmonitoring und Studierendurchführung datengetrieben gewesen sein könnten. Ähnliches gilt für das Gesamtüberleben, indem eine zeitliche Komponente als Analyseauslöser eingeführt wurde. Das dadurch entstehende Verzerrungspotenzial wird als relevante Limitation der Studie bewertet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Das durch die beschriebenen Mechanismen begründete Verzerrungspotenzial mag vorhanden sein. Auslöser der Protokolländerungen könnte die Erkenntnis gewesen sein, dass die gewählte erforderliche Dauer der Nachbeobachtung für das Auftreten von 270 EFS-Ereignissen zu kurz war, 250 Ereignisse aber auf jeden Fall ausreichen sollten, die für den Prüfarm postulierte EFS-Verlängerung um 50% aufzuzeigen. So war es dann ja auch. Selbst wenn man durch die Vorverlegung der Analyse des primären Endpunktes EFS in der Primäranalyse eine potenzielle Überschätzung des Prüfarmvorteils unterstellt, zeigen die Verlaufsanalysen der für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stehenden Endpunkte PFS und EFS, dass sich die Hazard</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>Ratios (HR) nur marginal zuungunsten des Prüfarmes verschieben, und somit der Vorteil des Prüfarmes über den gesamten beobachteten Verlauf stabil ist <sup>21;22</sup>.</p> <p>Auch der HR hinsichtlich Gesamtüberleben war in Primäranalyse des primären Endpunkts und der Primäranalyse Gesamtüberleben exakt derselbe, nur dass durch die längere Nachbeobachtungszeit ein engeres Konfidenzintervall und somit Signifikanz (5%-Level) erreicht wurde (HR jeweils 0,73; 95%CI 0,53-1,01 bzw. 0,54-0,98) <sup>21;22</sup>.</p> <p>Folglich ist festzuhalten, dass das beschriebene Verzerrungspotenzial zwar gegeben gewesen sein mag, jedoch nur Auswertzeitpunkte, nicht aber Änderungen der Prüfintervention betraf. Da die Armunterschiede jedoch über die gesamte Nachbeobachtung stabil waren, ist eine Aussageverzerrung durch Verschiebung der Auswertzeitpunkte nicht vorhanden, <b>und das postulierte Verzerrungspotenzial inhaltlich bedeutungslos.</b></p> <p><b>Limitationen der Studie: Abweichungen zwischen Beurteilung gemäß Prüferärztin /-arzt und der zentralen verblindeten Beurteilung</b></p> <p>Im Vergleichsarm kam es zu einer nennenswerten Abweichung zwischen zentraler und peripherer Ansprechbeurteilung: Für 28 (19 %) der Patienten, für die zu Tag 50 sowohl eine Bewertung gemäß Prüferärztin /-arzt als auch gemäß zentraler Beurteilung vorlag, weichen die Bewertungen voneinander ab (19 Patienten ohne objektives Ansprechen gemäß peripherer, aber Ansprechen gemäß zentraler Beurteilung; 9 Patienten mit objektivem Ansprechen gemäß peripherer, nicht aber gemäß zentraler Beurteilung). Dies wird im IQWiG-Gutachten als systematische Verzerrung eingestuft.</p> <p><i>Kommentar:</i> Die beschriebene Beurteilungsdiskrepanz führt in der Tat zwangsläufig zu einer gewissen Verzerrung des primären Endpunkts EFS, in der Summe wahrscheinlich</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>zuungunsten des Vergleichsarms. Da die zentrale Ansprechbeurteilung sich ausschließlich auf bildgebungsgestützte, nicht jedoch klinische oder serologische Ansprechkriterien bezog, die beim LBCL eine größere Rolle spielen, bleibt jedoch ungewiss, ob die zentrale Ansprechbeurteilung hier tatsächlich exakter die biologische/klinische Realität widerspiegelt als die periphere. Auch daher kann die Auswirkung der Beurteilungsdiskrepanz auf den Endpunkt Gesamtüberleben nur schwer abgeschätzt werden, zumal 7 Patienten im Vergleichsarm trotz Ausscheidens vor autoHSZT im weiteren Verlauf dennoch eine autoHSZT erhielten <sup>25</sup>. Da außerdem die Einschätzung als Nicht-Response die entsprechenden Patienten schneller einer Drittlinien-CART-Therapie zugeführt haben mag (insgesamt erhielten 127 Patienten nach Ausscheiden aus dem Vergleichsarm eine solche <sup>25</sup>), dürfte das Risiko eines falsch positiven Effekts dieser Verzerrung auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu vernachlässigen sein.</p> <p><b>Limitationen: Brückentherapien</b></p> <p>Im IQWiG-Gutachten wird erneut die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in ZUMA-7 unter Verweis auf eine Soll-Empfehlung der AWMF-S3-Leitlinie von 2022 als nicht sachgerecht und den Versorgungskontext nur unzureichend abbildend erachtet. Dies wird als relevante Limitation der Studie bewertet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Hier möchten wir zunächst auf unseren Kommentar zum Vorgutachten verweisen. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass sich die CART-Therapie sowohl in Deutschland als auch international mittlerweile als Standard-Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit LBCL mit frühem Therapieversagen etabliert hat. Obwohl harte klinische Evidenz aussteht, besteht Expertenkonsens, dass eine patientenindividuelle Brückentherapie die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Zweitlinien-CART-Therapie erhöht <sup>26</sup>. Wenn diese im ZUMA-7-Prüfarm aber nicht erlaubt war (Kortikoide als Monotherapie haben in dieser Indikation nur eine sehr limitierte Wirkung), dürfte dies demnach eher zu einer</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>Verschlechterung der Behandlungsergebnisse im Prüfarm geführt haben, so dass diese postulierte Verzerrung folgerichtig <b>zu einer <i>Unterschätzung des Zusatznutzens von Axicel</i> führen dürfte.</b></p> <p><b>Limitationen: Geplante Dauer der Nachbeobachtung</b></p> <p>Das IQWiG kommt zum Schluss, dass nicht nur die Endpunkte Gesamtüberleben und EFS für 15 Jahre sowie therapietypische Komplikationen einschließlich Zweitmalignome für 15 Jahre oder Krankheitsprogress nachverfolgt werden sollten, sondern zusätzlich auch alle anderen Nebenwirkungen sowie die Lebensqualität für 15 Jahre beobachtet werden müssten. Und dies, wenn wir das Gutachten hier richtig interpretieren, unabhängig vom Auftreten einer Krankheitsprogression.</p> <p><i>Kommentar:</i> Mit 15 Jahren geht die Nachbeobachtung in der ZUMA-7-Studie weit über das übliche Maß hinaus. Das Monitoring der Hauptwirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte einschließlich Zweitneoplasien erscheint aufgrund der Neuartigkeit dieser Gen-therapie gerechtfertigt. Eine jahrelange Überwachung hinsichtlich sonstiger Nebenwirkungen und Lebensqualität wäre allerdings mit einem exorbitanten Zusatzaufwand für Sponsor, aber vor allem für die Prüfcentren und die Patienten* verbunden. Dies für einen nur geringen zu erwartenden Gewinn valider neuer Erkenntnisse, denn auf lange Sicht dürfte es zunehmend schwieriger werden, Axicel-bedingte Folgeerscheinungen von denen durch andere Einflussgrößen wie Vortherapie und Alterung verursachten Affektionen zu unterscheiden, insbesondere wenn auch Patienten* mit Progressionsereignis einbezogen werden sollten. Weitergehende Nebenwirkungen werden darüber hinaus ohne hin von den von FDA und EMA angeordneten Post-Authorization Safety Studies (PASS) an jeweils 1500 mit kommerziellem Axicel behandelten Patienten* erfasst.</p>	

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>Zusammengefasst halten wir die Nachbeobachtungsdauer für die entscheidenden Endpunkte für überdurchschnittlich gut. Eine Ausdehnung auf weniger relevante Endpunkte erscheint durch den zu erwartenden Nutzen in keiner Weise gerechtfertigt und realitätsfern. <b>Die Nachbeobachtungsdauer in der ZUMA-7-Studie stellt eher ein Qualitätsmerkmal als einen Qualitätsmangel dar.</b></p> <p><b>Limitationen: Folgetherapien</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten* des Vergleichsarms Folgetherapien gegeben wurden, obwohl das Scheitern des kurativen Ansatzes noch nicht gesichert war. Dies betraf 16 von 63 Patienten* (25 %), die als qualifizierendes EFS-Ereignis eine neue Lymphomtherapie gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatten, sowie die bereits beschriebenen 19 Patienten*, bei denen abweichend von der prüfärztlichen Beurteilung in der zentralen Beurteilung kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes festgestellt wurde. Dies könnte zu einer nicht indizierten Zweitlinien-CART-Therapie bei diesen Patienten* geführt haben, mit unklaren Auswirkungen auf das Gesamtüberleben.</p> <p><i>Kommentar:</i> Wie bereits oben und im Vorkommentar detailliert ausgeführt, können sich Krankheitsprogression bzw. Therapieversagen auch klinisch bzw. serologisch bemerkbar machen, ohne dass es unmittelbar in der Bildgebung sichtbar wird. Hinzu kommen Patienten*, die im Interventionsarm zwar ein Ansprechen erreicht haben, aber aufgrund von Toxizitäten der Induktionstherapie oder anderer Komplikationen nicht mehr transplantationsfähig erscheinen und deswegen trotz Ansprechens nicht transplantiert werden. Dennoch benötigen auch diese Patienten* eine Konsolidierung durch ein zelltherapeutisches Verfahren oder im Verlauf eine erneute Rezidivtherapie. Die Ergebnisse der TRANSFORM-Studie deuten im Übrigen nicht darauf hin, dass eine konsolidierende CART-Therapie bei Ansprechern schlechtere Resultate liefert als eine autoHSZT <sup>20</sup>.</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>Insofern dürfte das Verzerrungspotenzial durch die besagten Protokollabweichungen im Vergleichsarm nicht so hoch sein, wie es auf den ersten Blick den Anschein hat, und hinsichtlich des Gesamtüberlebens eher zur Überschätzung der Wirksamkeit des Vergleichsarms führen.</p> <p><b>Limitationen: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial</b></p> <p>Das IQWiG schätzt zusammenfassend das Verzerrungspotenzial für alle Datenschnitte und Endpunkte als hoch ein.</p> <p><i>Kommentar:</i> Wir können hier dem IQWiG nur in Bezug auf die Diskrepanzen zwischen zentraler und prüfärztlicher Ansprechbeurteilung folgen, die hinsichtlich des primären Endpunktes EFS nach zentralem Review naturgemäß zu einer gewissen Verzerrung zugunsten des Prüfarms führen können. <b>Alle anderen festgestellten vermeintlichen Verzerrungen dürften insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben nur eine bestenfalls marginale Bedeutung haben oder den Vergleich zuungunsten des Prüfarms beeinflussen.</b></p> <p><b>Limitationen: Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p><i>Kommentar:</i> Aus klinischer Sicht der Anwender erscheint das in der Studie gewählte Vorgehen in Prüf- und Vergleichsarm voll auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50 - I.39 - ff.	<p><b>I 4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen: Eingeschlossene Endpunkte</b></p> <p><b><i>Gesamtüberleben ist nicht interpretierbar</i></b></p> <p>Diese Feststellung wird im IQWiG-Gutachten durch das postulierte Verzerrungspotenzial, einen möglichen Effekt noch nicht indizierter Folgetherapien und das geringe Ausmaß des OS-Vorteils im Prüfarm begründet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Zum Verzerrungspotenzial einschließlich dem durch noch nicht indizierte Folgetherapien verursachten verweisen wir auf unsere Ausführungen im vorangegangenen Abschnitt, die aufzeigen, dass mögliche Verzerrungen insbesondere im Hinblick auf diesen Endpunkt – wenn überhaupt – eher zu einer Unterschätzung des Nutzens des Prüfarmes führen dürften. In der Tat liegt das 2-Jahres-Gesamtüberleben des Vergleichsarms in ZUMA-7 eher oberhalb publizierter Werte aus anderen prospektiven Studien <sup>4</sup>.</p> <p><b>Zur Abschätzung des Ausmaßes der mutmaßlichen Verbesserung darf nicht die obere Konfidenzintervallgrenze, sondern muss der Wert des HR (0,73 entsprechend einer Risikoreduktion von 27%) herangezogen werden.</b> Andernfalls würde man den Überlebensvorteil mit 97%iger Wahrscheinlichkeit unterschätzen. Das vom IQWiG hier praktizierte Vorgehen widerspricht allen internationalen Standards und wurde von ihm selbst bei der Bewertung von mEFS1/2 ebenfalls nicht angewendet, denn auf einer solchen Basis wäre auch zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes kein Zusatznutzen zu konstatieren.</p> <p>Dies vorausgeschickt, ist festzuhalten, dass ein linienspezifischer Überlebensvorteil beim DLBCL von 27% durch eine neue Salvageoption gegenüber dem bisherigen Standard in einem RCT weder aus Sicht der Patienten* noch aus Sicht der Behandler als gering zu bezeichnen, sondern überaus bemerkenswert ist und in dem Ausmaß seit der PARMA-Studie (1995) nicht mehr erreicht wurde <sup>27</sup>, selbst wenn die Annahmen zum</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>Verzerrungspotenzial stichhaltig wären. <b>Und umso mehr, als 100 Patienten im Vergleichsarm im Rahmen der Folgetherapien autologe CART-Zellen (überwiegend Axicel) erhielten, was mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert war (HR 0,33;95%KI 0.16-0.68) <sup>25</sup>.</b></p> <p><b>Lebensqualität</b></p> <p>Hierzu verweisen wir auf unsere Ausführungen im Vorgutachten, aus denen sich Anhaltspunkte für von der besseren Krankheitskontrolle unabhängige positive Effekte auf die Lebensqualität, keinesfalls aber Anhaltspunkte für eine schlechtere Lebensqualität nach Axicel ergeben. Zusätzlich sei angemerkt, dass im vorgegebenen Setting einer kurzfristig lebensbedrohlichen Erkrankung dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein wesentliches geringeres Gewicht zukommt, was bei der Gesamtbeurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden muss.</p>	
S. 58 - I.47 - ff.	<p><b>I 4.3 Ergebnisse</b></p> <p><b>Mortalität:</b></p> <p>Das IQWiG sieht keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p> <p><i>Kommentar:</i> Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, halten wir diese Einschätzung für konstruiert und nicht sachgerecht. Wir erkennen einen beträchtlichen</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>Zusatznutzen aufgrund der zum bisherigen Standard deutlichen prognostischen Verbesserung für Patienten in diesem bisher sehr ungünstigen Indikationsfenster.</p> <p><b>Morbidität: Scheitern des kurativen Therapieansatzes</b></p> <p>Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, beruhend auf den post-hoc durchgeführten Analysen zu mEFS1 und mEFS2 mit dem Datenschnitt 18.03.2021.</p> <p><i>Kommentar:</i> Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten der EFS-Endpunkte im Vergleichsarm erscheint das von Folgetherapien unabhängige PFS geeigneter zur Beschreibung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, insbesondere bei Berücksichtigung aller progressions- und todesbedingten Ereignisse im gesamten Verlauf der Nachbeobachtungszeit, weil nur die evidente Progression bzw. das Rezidiv der Lymphomkrankung das definitive Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der jeweiligen Therapielinie offenkundig macht. Mit einem HR von 0,51 (95%KI 0,38-0,67)<sup>22</sup> ergibt sich auch für diesen Endpunkt ein beträchtlicher Zusatznutzen, selbst wenn man die obere Konfidenzintervallgrenze zugrunde legt..</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann.Oncol.* 2018;29:1822-1827.
2. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:351-361.
3. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. *Ann.Oncol.* 2017;28:3058-3064.
4. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J.Clin.Oncol.* 2017;35:544-551.
5. Lenz, G., Fridrik, M. A., Klapper, W., Schmitz, N., and Glass, B. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. *Onkopedia Leitlinien.* 30-8-2019. Ref Type: Online Source
6. Tilly H, Gomes da SM, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-v125.
7. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:629-639.
8. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:365-371.
9. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:155-165.
10. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106:2417-2426.
11. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;387:2220-2231.
12. Birtas AE, Gulbas Z, Uzay A et al. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol.Oncol.* 2023;41:663-673.
13. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv.* 2021;5:2707-2716.
14. Northend M, Wilson W, Osborne W et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv.* 2022;6:2920-2926.
15. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6:533-543.
16. Qualls DA, Lambert N, Caimi PF et al. Tafasitamab and lenalidomide in large B cell lymphoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective study. *Blood* 2023
17. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 2024



18. Lenz, G., Chapuy, B., Glass, B., Keil, F., Klapper, W., Nickelsen, M., Schmidberger, H., Schmidt, C. A., Novak, U., and Wendtner, C. M. Onkopedia-Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 1-1-2024. Onkopedia. Ref Type: Online Source
19. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:2294-2308.
20. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141:1675-1684.
21. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:640-654.
22. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2023;389:148-157.
23. Locke FL, Filosto S, Chou J et al. Impact of tumor microenvironment on efficacy of anti-CD19 CAR T cell therapy or chemotherapy and transplant in large B cell lymphoma. *Nat.Med.* 2024;30:507-518.
24. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852.
25. Ghobadi A, Munoz J, Westin JR et al. Outcomes of subsequent anti-lymphoma therapies after second-line axicabtagene ciloleucel or standard of care in ZUMA-7. *Blood Adv.* 2024
26. Dreger P, Corradini P, Gribben JG et al. CD19-Directed CAR-T Cells as First Salvage Therapy for large B-cell lymphoma: Towards a Rational Approach. *Lancet Haematol.* 2023;10:e1006-e1015.
27. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin`s Lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.