

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 16. Januar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Beschreibung der Methode.....	4
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	5
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	16
	2.4.1 Spontanverlauf und Relevanz der Erkrankung.....	16
	2.4.2 Therapeutische Alternativen	16
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	16
2.6	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	16
2.7	Gesamtbewertung	17
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	18
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
5.	Verfahrensablauf	19
6.	Fazit	20

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 Fünftes Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Der Antrag zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) gemäß § 137c SGB V wurde vom Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. gestellt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit sowie die sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der allogenen SZT bei aggressiven B-Zell-NHL berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 26. März 2019 und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Zu den aggressiven B-Zell-NHL gehören nach Einteilung der DSHNHL¹ im DSHNHL-2003-R3-Studienprotokoll folgende Unterformen:

B-NHL:

- folliculäres Lymphom III
- folliculäres Lymphom III und diffuses B-Zell-Lymphom
- lymphoblastisches Vorläufer-B-Zell-Lymphom
- diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
 - centroblastisch
 - immunoblastisch
 - plasmoblastisch
 - anaplastisch-großzellig
- T-Zell-reiches B-Zell-Lymphom
- primäres Ergusslymphom
- intravasales B-Zell-Lymphom
- primär mediastinales B-Zell-Lymphom
- Mantelzelllymphom, blastoid
- Varianten des Burkitt-Lymphoms
- aggressives Marginalzonenlymphom (monozytoid)

¹ Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

Das Ansprechen auf Therapie wird in der Regel in 4 Kategorien angegeben. Speziell für die Bewertung des Ansprechens von Lymphomen wurde die Lugano-Klassifikation entwickelt². Grundlage der Bewertung ist die bildgebende Diagnostik, CT oder MRT, ggf. ergänzt um PET:

- **Komplette Remission (CR, „complete remission“):** Rückbildung aller Tumorherde und keine neuen Herde, Lymphknoten im Durchmesser $\leq 1,5$ cm, im PET keine pathologische Mehranreicherung
- **Partielle Remission (PR, „partial remission“):** Rückgang der Durchmesser der Markerläsionen um mindestens 50%, in der PET Abnahme der Anreicherung im Vergleich zum Ausgangsbefund
- **Stabile Erkrankung (SD):** Weder PR – noch PD-Kriterien erfüllt.
- **Progrediente Erkrankung (PD, „progressive disease“):** Zunahme der Durchmesser der Markerläsionen um mindestens 50% (bei Läsionen/Lymphknoten ≤ 2 cm um mindestens 0,5 cm, bei Läsionen/Lymphknoten > 2 cm um mindestens 1 cm) und/oder Nachweis neuer Lymphomherde, in der PET Zunahme der pathologischen Mehranreicherung oder neue Herde mit pathologischer Mehranreicherung.

„Ansprechen“ (= „response“) bedeutet, dass durch die Behandlung eine CR oder PR erreicht werden konnte. „Rezidiv“ (= „relapse“) bezeichnet einen Progress nach vorherigem Erreichen einer CR/PR. „Refraktär“ (= „refractory“) steht für fehlendes Ansprechen auf die Behandlung und kann im Detail „SD“ oder „PD“ bedeuten. Das metabolische Ansprechen (PET) kann vom radiologischen Ansprechen (CT; MRT) abweichen. Bei radiologisch festgestellter SD kann es trotzdem zu einem metabolischen Ansprechen kommen oder bei PR zu einer metabolisch festgestellten CR, was eine eher günstigere Prognose anzeigt. Welche therapeutischen Konsequenzen daraus abzuleiten sind, ist oder war Gegenstand klinischer Studien und entsprechende Erkenntnisse (z. B. Verzicht auf konsolidierende Bestrahlung beim fortgeschrittenen Hodgkinlymphom bei Geweberest nach systemischer Chemoimmuntherapie und metabolisch festgestellter CR) waren Grundlage für Beschlüsse des G-BA.

Die mit Abstand häufigste Unterform des aggressiven B-NHL ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) mit einer Inzidenz von 7 auf 100.000³, also etwa 6.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland.

Die international anerkannte Erstlinientherapie besteht in der Regel aus einer Chemoimmuntherapie, bei DLBCL nach dem R-CHOP-Protokoll⁴ oder Varianten wie u. a. dem R-CHOEP-Protokoll⁵, ggf. ergänzt durch konsolidierende Strahlentherapie.

Bei Rezidiv oder fehlendem Ansprechen folgt in der zweiten Therapielinie in der Regel eine Salvagetherapie mit einem Standardprotokoll wie R-DHAP, R-ICE oder R-GDP (siehe DGHO-Leitlinie³). Im Falle eines Ansprechens folgt standardmäßig eine Hochdosischemotherapie (z. B. BEAM⁶) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (SZT). Die autologen Stammzellen werden meist im Anschluss an die Salvagetherapie bei Gabe von G-SCF⁷ aus dem peripheren Blut durch Zellseparation gewonnen. Bei autologer SZT handelt es sich dabei um patienteneigene Stammzellen. Diese werden gegeben, um trotz der Schädigung des blutbildenden Knochenmarks durch die angewandte Hochdosis-chemotherapie

² Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 32 (27): 3059–68, 2014 (doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800) (PMID: 25113753)

³ Leitlinie der deutschen Fachgesellschaft DGHO zum DLBCLC, Version November 2018 (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>)

⁴ Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin, Prednison

⁵ Zusätzliche Gabe von Etoposid

⁶ Carmustin, Cytarabin, Etoposid, Melphalan

⁷ Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor

eine rasche Erholung der Blutbildung zu ermöglichen und damit das Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie Infektionen oder Blutungen zu vermindern.

Ungünstig ist die Prognose, wenn das Lymphom auf die Salvagetherapie nicht anspricht oder nach Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation ein erneutes Rezidiv des Lymphoms auftritt. Bei fehlendem Ansprechen auf die erste Salvagetherapie ist es allerdings möglich, ggf. durch weitere Salvagetherapien, u. a. auch mit neuen Medikamenten, noch eine Remission zu induzieren. In Fällen mit ungünstiger Prognose kann eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden. In welchen Situationen eine allogene SZT bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL eine Therapieoption darstellt, ist Gegenstand dieser vom G-BA vorgenommenen Nutzenbewertung.

2.2 Beschreibung der Methode

Bei allogener Stammzelltransplantation (SZT) werden nach immunsuppressiver und zytostatischer Vortherapie (= Konditionierung) Stammzellen einer oder eines gesunden Spenders/in übertragen, die oder der eine möglichst weitgehende Übereinstimmung bei den HLA-Merkmalen aufweist. Hauptwirkmechanismus dieser Methode ist ein immunologischer Effekt, der vom gesunden Spenderimmunsystem ausgeht und ein Nachwachsen der Lymphomzellen verhindern kann („Transplantat-gegen-Lymphom-Effekt“ bzw. „GvL-Effekt“). Dadurch kann das Rezidivrisiko vermindert werden. Durch das gespendete Immunsystem können aber auch unerwünschte Effekte durch eine Abstoßung des Organismus der Patientin oder des Patienten induziert werden („Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung“ bzw. GvHD).

Zur Konditionierung werden Medikamente, teilweise auch in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, eingesetzt, um einerseits möglichst viele Lymphomzellen abzutöten und damit die Tumormasse zu vermindern (was für die Wirksamkeit des GvL-Effekts günstig ist) und andererseits das körpereigene Immunsystem zu unterdrücken, um ein Anwachsen der körperfremden, allogenen Stammzellen zu ermöglichen.

Anschließend werden die Stammzellen, die zuvor von der Spenderin oder dem Spender entweder unter Vollnarkose aus dem Knochenmark oder nach G-CSF-Stimulation aus dem peripheren Blut gewonnen wurden, über einen zentralvenösen Katheter infundiert. Zur Verminderung des Risikos einer schweren GvHD ist zusätzlich über mindestens ca. 6 Monate die kontinuierliche Gabe immunsuppressiver Medikamente notwendig („GvHD-Prophylaxe“).

Aufgrund der höheren Rate letaler, besonders infektiologischer und immunologischer Komplikationen ist die behandlungsbedingte Sterblichkeit bei allogener SZT um ein Vielfaches höher als bei autologer SZT. So zeigte die unten dargestellte EBMT-Analyse von Robinson SP et al. (2016) zum Vergleich autologe versus allogene SZT bei DLBCL nach 4 Jahren eine nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (entspricht weitgehend der behandlungsbedingten Sterblichkeit) von 7% nach autologer SZT, 25% nach myeloablativer allogener SZT und 19% nach dosisreduzierter allogener SZT. Dabei ist noch zu berücksichtigen, dass für allogene SZT vorzugsweise fittere Patientinnen und Patienten ausgewählt werden, die ein niedrigeres Risiko für letale Komplikationen aufweisen.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA den Abschlussbericht N17-02 vom 26.03.2019⁸ des von ihm beauftragten IQWiG als eine Grundlage der Beratung herangezogen. Das IQWiG hat den Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in zwei Indikationen beim aggressiven B-Zell-Lymphom untersucht:

1. Die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Therapie mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben oder rezidiert sind, im Vergleich zu einer anderen Behandlung ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf) („B-NHL / post-auto-SZT“).
2. Die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Therapie ohne Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben oder rezidiert sind, im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation („B-NHL / SZT-naiv“).

Zu Fragestellung 1 (B-NHL / post-auto SZT)

Es handelt es sich um Patientinnen und Patienten, bei denen eine allogene SZT in der Regel die einzige verbleibende Therapieoption mit einem kurativen Potenzial ist, so dass sich randomisierte Studien aus ethischen Gründen verbieten und allogene SZT allen geeigneten Patientinnen und Patienten angeboten wird.

Das IQWiG hat deshalb den Ansatz verfolgt, einerseits die Behandlungsergebnisse nach allogener SZT aufzuzeigen und andererseits den „schicksalhaften Verlauf“ ohne allogene Stammzelltransplantation darzustellen, um daraus eine vergleichende Aussage abzuleiten.

Trotz intensiver Literaturrecherche war es dem IQWiG nicht sicher möglich, den „schicksalhaften Krankheitsverlauf“ eindeutig abzugrenzen oder eine mögliche Verbesserung der Prognose durch allogene SZT zu bestätigen. Folgende Gründe haben gesicherte Aussagen verhindert:

- In die Übersichtsarbeiten und Registerauswertungen zum schicksalhaften Verlauf bei B-Zell-Lymphomen, die vom IQWiG ausgewertet worden waren, waren auch Patientinnen und Patienten mit reifzelligen, insbesondere follikulären Lymphomen einbezogen worden, die eine deutlich günstigere Prognose aufweisen als Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen⁹.
- In alle 3 Studien, die das IQWiG für den „schicksalhaften Verlauf“ zu fortgeschrittenen DLBCL, der mit Abstand häufigsten Unterform des aggressiven B-NHL, ausgewertet hatte, waren zu jeweils 24%, 11% und 24% Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden, die im weiteren Verlauf allogener oder autolog transplantiert worden waren¹⁰. Da in den Studien nicht klar erkennbar war, ob die wenigen Langzeitüberlebenden zur Untergruppe der transplantierten Patientinnen und Patienten gehörten, ist es nicht gelungen, den schicksalhaften Verlauf ohne den Einfluss einer Stammzelltransplantation darzustellen.

⁸ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Abschlussbericht [N17-02] Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentose-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>

⁹ Seite 12 des IQWiG-Berichts

¹⁰ Seite 13/14 des IQWiG-Berichts

- Auch wenn das Langzeitüberleben in den nicht vergleichenden Studien nach allogener SZT besser war, konnte der vom IQWiG geforderte „dramatische Effekt“ zugunsten der Behandlung mit allogener SZT nicht nachgewiesen werden. Den dramatischen Effekt fordert das IQWiG, weil das Vergleichskollektiv bereits aufgrund der Tatsache, dass es für die allogene SZT nicht in Betracht kommt, ungünstigere prognostische Merkmale bei Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität aufweist.¹¹

Zur Fragestellung „allogene SZT bei Rezidiv nach autologer SZT“ konnte eine in deutschen Zentren durchgeführte randomisierte Studie identifiziert werden (DSHNHL-R3)¹². Nach Hinweisen aus dem beim IQWiG durchgeführten Stellungnahmeverfahren kam es zu einer Kooperation des IQWiG mit den Autorinnen und Autoren der Studie. Deshalb verfügte das IQWiG über die Rohdaten und konnte gezielt das Teilkollektiv mit Rezidiv nach autologer SZT auswerten. Allerdings konnten keine Studien zum schicksalhaften Verlauf identifiziert werden, deren Kollektiv mit dem Teilkollektiv der DSHNHL-R3-Studie vergleichbar gewesen wäre. Eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung war für das IQWiG somit nicht möglich. Die Daten wurden ergänzend dargestellt (siehe unten).

Das IQWiG konnte aus der Datenlage keinen Nutzen der allogenen SZT bei aggressiven B-NHL bei einem Rezidiv nach autologer SZT ableiten. Es zeigt sich erneut, dass es bei Fragestellungen, die sich nicht für prospektiv randomisierte Studien eignen, sehr schwierig ist, zu gesicherten Aussagen bei der Nutzenbewertung zu gelangen. Das IQWiG empfiehlt in solchen Situationen, die klinischen Verläufe aller Patientinnen und Patienten mit einer bestimmten Diagnose, hier aggressive B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, in einem Register zu erfassen.

Das Resümee des IQWiG lautet¹³: *„Es bleibt somit zwar die Aussage, dass die allogene Stammzelltransplantation die einzige Heilungschance bietet, wenn alle anderen Optionen ausgeschöpft sind. Ebenso bleibt die Einschätzung, dass das Langzeitüberleben bei dieser Therapie je nach Lymphom-Typ bei etwa 30 % liegt. Um wie viel das aber, gerade angesichts der beträchtlichen therapiebedingten Nachteile, von Vorteil ist, wenn mit Patientinnen und Patienten verglichen wird, die bei vergleichbaren Ausgangsbedingungen keine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann aus den für diesen Bericht vorliegenden Daten nicht geschlossen werden. Für eine verlässliche Aussage hierüber ist es darum unerlässlich, für alle Patientinnen und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen unabhängig von den durchgeführten Therapien Langzeitdaten ab Diagnose in einem krankheitsspezifischen Register zu erfassen beziehungsweise bestehende Register entsprechend umzustrukturieren. Dann wird es in einigen Jahren möglich sein, diagnosespezifische Auswertungen durchzuführen, und damit wird es möglich sein, über Nutzen und Schaden der allogenen Stammzelltransplantation zu urteilen. Außerdem kann dann – auf belastbarer Datengrundlage – das Langzeitüberleben nach allo-SZT einerseits empirischen Daten zum schicksalhaften Verlauf andererseits gegenübergestellt werden. Schließlich würden Vergleiche zu neuen Therapieentwicklungen möglich. Dies scheint insbesondere auch vor dem Hintergrund der Entwicklungen im Bereich der CAR-T-Zell-Therapie sinnvoll.“*

Durch den IQWiG-Bericht und eigene Recherchen verfügt der G-BA über die folgenden Daten zur allogenen SZT. Aus der DSHNHL 2003 R3-Studie konnten 38 Patientinnen und Patienten mit einem medianen Alter von 52 Jahren (32 – 64 Jahre) mit aggressiven B-NHL ausgewertet werden, die alle ein Rezidiv nach autologer SZT entwickelt hatten.

Die wesentlichen Charakteristika dieser Teilgruppe sind in folgender Tabelle des IQWiG dargestellt.

¹¹ Seite 50 des IQWiG-Berichts

¹² Die randomisierte Fragestellung betraf nicht die Behandlung mit allogener SZT im Vergleich zu einer anderen Therapie, sondern die Zugabe von Rituximab zur Konditionierung.

¹³ Seite 50 des IQWiG-Berichts

Tabelle 1 (Tabelle 36 im IQWiG-Bericht): Charakterisierung der Studienpopulation (Fragestellung 1: B-NHL-Teilkollektiv der DSHNHL-R3-Studie / post-auto-SZT)

Studie	N	Alter [Jahre] Median [Min; Max]	Geschlecht [w / m] %	Histologischer Subtyp n (%)	altersadjustierter IPI zum Zeitpunkt der Transplantation n (%)	Karnofsky Index bei allo-SZT n (%)	Erkrankungsstatus bei allo-SZT ^a Response %	Anzahl an Vorbehandlungen Median [Min; Max]	Zeitspanne zw. auto- SZT und allo-SZT [Monate] Median [Min; Max]
DSHNHL-R3 ^a	38	52 [32; 64] ^b	26 / 74	DLBCL: 22 (58) MCL: 5 (13) andere: 11 (29)	niedrig: 17 (45) niedrig-intermediär: 14 (37) hoch-intermediär: 7 (18)	< 80 %: 2 (5) ≥ 80 %: 36 (95)	refraktär: 42 sonstige: 58	4,5 [2; 8]	19,1 [1,9; 102,5]

a: Zusatzinformation der Autorengruppe
b: Alter bei allo-SZT
allo: allogene; auto: autologe; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; IPI: Internationaler Prognostischer Index; m: männlich; Max: Maximum; MCL: Mantelzellymphom; Min: Minimum; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; w: weiblich

Die Konditionierung erfolgte einheitlich mit Fludarabin (25 mg/m² Tag-8 bis Tag-4), Busulfan (4 mg/kg Tag -6 bis -4) und Cyclophosphamid (60 mg/kg Tag -3 und -2). Das Transplantat stammte von einem HLA-identischen Familienspender (n=11), einem Familienspender mit HLA-Mismatch (n=1), einem HLA-identischen nicht verwandten Spender (n=15) oder einem nicht verwandten Spender mit HLA-Mismatch (n=11). Alle Transplantate waren periphere Blutstammzellen. Die GvHD-Prophylaxe wurde mit Tacrolimus ab Tag -1 Spiegel-adaptiert durchgeführt. Zusätzlich wurde von Tag -1 bis +28 eine Prophylaxe mit Mycophenolat Mofetil in einer Dosierung von 2 x 1 g/ Tag angewendet.

Die wichtigsten Ergebnisse wurden vom IQWiG in folgenden Tabellen dargestellt. Patientinnen und Patienten mit einem Progress nach Salvagetherapie wurden laut Studienprotokoll von der Behandlung mit allogener SZT ausgeschlossen. Der in der Tabelle angeführte Begriff „refraktär“ bedeutet deshalb „Ansprechen im Sinne einer SD“.

Von der DSHNHL wurden das Intervall zwischen autologer SZT und Rezidiv (günstig > 12 Monate) und das Ansprechen auf Salvagetherapie (günstig CR oder PR) als Prognosefaktoren beschrieben.

Tabelle 2 (Tabelle 38 IQWiG-Bericht): Ergebnisse – Gesamtüberleben (Fragestellung 1: B-NHL-Teilkollektiv der DSHNHL-R3-Studie / post-auto-SZT)

Studie	N	Überlebensraten ^a (%) [95 %-KI]	Mediane Überlebenszeit ^{a, b} Monate [95 %-KI]
OS gesamt			
DSHNHL-R3	38	100 Tage: 79 [62; 89] 1 Jahr: 50 [33; 65] 5 Jahre: 34 [20; 49]	15,2 [6,5; 41,3]
OS nach Zeitspanne bis zur Progression der Erkrankung			
DSHNHL-R3			
< 12 Monate	22	100 Tage: 68 [45; 83] 1 Jahr: 32 [14; 51] 5 Jahre: 18 [6; 36]	7,2 [2,5; 19,4]
≥ 12 Monate	16	100 Tage: 94 [63; 99] 1 Jahr: 75 [46; 90] 5 Jahre: 56 [29; 76]	n. b. [8,5; n. b.]
OS nach Krankheitsstatus bei allo-SZT			
DSHNHL-R3			
Chemorefraktär	16	100 Tage: 63 [35; 81] 1 Jahr: 31 [11; 54] 5 Jahre: 13 [2; 33]	7,5 [1,0; 19,4]
≠ chemorefraktär	22	100 Tage: 91 [68; 98] 1 Jahr: 64 [40; 80] 5 Jahre: 50 [28; 68]	n. b. [6,6; n. b.]
OS bei DLBCL			
DSHNHL-R3	22	100 Tage: 82 [59; 93] 1 Jahr: 41 [21; 60] 5 Jahre: 23 [8;41]	9,3 [4,5; 24,3]
a: Kaplan-Meier-Schätzung b: eigene Berechnung aus Jahresangaben allo: allogenen; auto: autolog; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 3 (Tabelle 39 IQWiG-Bericht): Ergebnisse – nicht rezidivbezogene Mortalität (Fragestellung 1: B-NHL-Teilkollektiv der DSHNHL-R3-Studie / post-auto-SZT)

Studie	nicht rezidivbezogene Mortalität		
	N	Überlebensraten ^a (%) [95 %-KI]	Mediane Überlebenszeit ^{a, b} (Monate) [95 %-KI]
DSHNHL-R3	38	100 Tage: 19 [9; 35] 1 Jahr: 39 [25; 56] 5 Jahre: 55 [39;73]	25,3 [8,5; k. A.]
a: Kaplan-Meier-Schätzung b: eigene Berechnung aus Jahresangaben auto: autolog; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 4 (Tabelle 40 IQWiG-Bericht): Ergebnisse – progressionsfreies Überleben (Fragestellung 1: B-NHL-Teilkollektiv der DSHNHL-R3-Studie / post-auto-SZT)

Studie	PFS nach allo-SZT		
	N	Überlebensraten ^a (%) [95 %-KI]	Mediane Überlebenszeit ^{a,b} (Monate) [95 %-KI]
DSHNHL-R3	38	100 Tage: 74 [57; 85] 1 Jahr: 45 [29; 60] 5 Jahre: 31 [18; 46]	10,1 [4,2; 25,3]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: eigene Berechnung aus Jahresangaben
allo: allogenen; auto: autolog; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 5 (Tabelle 41 IQWiG-Bericht): Ergebnisse – akute GvHD (Fragestellung 1: B-NHL-Teilkollektiv der DSHNHL-R3-Studie / post-auto-SZT)

Studie	GvHD Grad ≥ 2 nach allo-SZT		
	N	Überlebensraten ^a (%) [95 %-KI]	Mediane Überlebenszeit ^{a,b} (Monate) [95 %-KI]
DSHNHL-R3	38	100 Tage: 38 [24; 57] 1 Jahr: 56 [40; 74] 5 Jahre: 56 [40; 74]	6,3 [1,3; 76,1]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: eigene Berechnung aus Jahresangaben
allo: allogenen; auto: autolog; B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Krankheit; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen Studien zur allogenen Stammzelltransplantation, die vom IQWiG für die Untergruppe DLBCL ausgewertet wurden:

Tabelle 6 (Tabelle 27 IQWiG-Bericht): Ergebnisse – Gesamtüberleben (OS) (Fragestellung 1: DLBCL / post-auto-SZT mit allo-SZT)

Studie	OS nach allo-SZT		
	N	Überlebensraten ^a (%) [95 %-KI]	Mediane Überlebenszeit ^a (Monate) [95 %-KI]
Fenske 2016	503	1 Jahr: 54 [49; 58] 3 Jahre: 37 [32; 41] 5 Jahre: 34 [30; 39]	16 ^b [k. A.]
Rigacci 2012	165	1 Jahr: 55 [k. A.] 3 Jahre: 42 [k. A.] 5 Jahre: 39 [31; 48]	14 ^b [k. A.]
Van Kampen 2011	101	1 Jahr: 64,7 [55; 74] 3 Jahre: 52,2 [42; 63]	32 ^b [k. A.]

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: Angabe geschätzt aus Überlebenszeitkurven
allo: allogenen; auto: autolog; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation

Auch eine Auswertung des US-amerikanischen Transplantationsregisters zeigte vergleichbare Ergebnisse¹⁴:

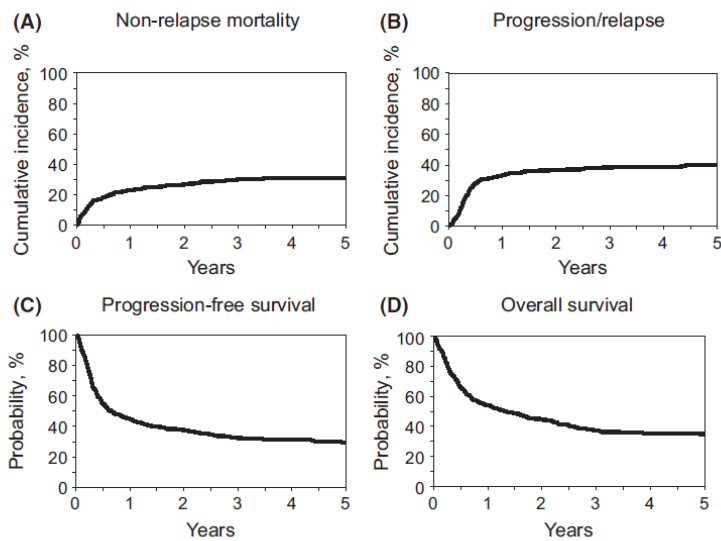


Abb. 1: Behandlungsergebnis einer allogenen SZT bei 503 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und Rezidiv nach autologer SZT: (A) Nicht rezidivbedingte Sterblichkeit, (B) Progression / Rezidiv, (C) Progressionsfreies Überleben und (D) Gesamtüberleben

Neben den beiden von der DSHNHL beschriebenen Prognosefaktoren (Intervall zwischen autologer SCT und Rezidiv, Ansprechen auf Chemotherapie) beschrieben die Autoren des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) den Allgemeinzustand als dritten prognostisch relevanten Faktor¹⁵.

Zusammenfassende Bewertung zu Fragestellung 1

Zusammenfassend zeigen die Daten der DSHNHL 2003-R3-Studie, dass bei einem Rezidiv nach autologer SZT bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen, überwiegend DLBCL, die 5-Jahresüberlebensrate nach durchgeführter allogener SZT bei ca. 35% liegt. Die Untergruppenauswertung der DSHNHL 2003-R3-Studie zeigt außerdem, dass selbst in den Untergruppen mit besonders ungünstiger Prognose wegen eines Rezidivs nach autologer SZT innerhalb von 12 Monaten oder bei fehlendem oder ungenügendem Ansprechen auf Rezidivchemoimmuntherapie noch ein Fünfjahres-Überleben von 18% bzw. 13% beobachtet wurde. Andere (retrospektive) Studien, die ausschließlich das DLBCL untersucht haben, bestätigen diese Daten. Patientinnen und Patienten mit einem Progress unter bzw. nach Salvagetherapie wurden aus der DSHNHL-R3-Studie von der Behandlung mit allogener SZT ausgeschlossen.

Allogene SZT bietet somit Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL und einem Rezidiv nach autologer SZT eine potenziell kurative Behandlungsoption, wobei das Intervall zwischen autologer SZT und Rezidiv, das Ansprechen auf Salvagetherapie und bestimmte patientenbezogene Merkmale, wie z. B. der Allgemeinzustand, relevante Prognosefaktoren darstellen.

¹⁴ Fenske TS et al.: Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologoustransplantation. Br J Haematol 174, 235–248, 2016

Zu Fragestellung 2 („B-NHL / SZT-naiv“)

Zur Beantwortung der Frage 2 konnte das IQWiG keine prospektiv randomisierten Studien identifizieren. Die Ergebnisse retrospektiv vergleichender Kohortenstudien geben keinen Anhaltspunkt für einen Schaden oder Nutzen der allogenen SZT. Es bleibt für das IQWiG somit offen, ob mit autologer oder allogener SCT in dieser Situation die günstigeren Behandlungsergebnisse zu erzielen sind.

Standardtherapie bei rezidiertem DLBCL und Ansprechen auf Salvagetherapie ist die autologe SZT, nachdem 1995 eine randomisierte Studie mit 105 eingeschlossenen, auf Salvagetherapie mit DHAP sensitiven Patientinnen und Patienten gezeigt hatte, dass durch Hochdosischemotherapie und autologe SZT im Vergleich zur Fortsetzung der DHAP-Therapie ein signifikanter Vorteil im ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben erreicht wird (Philip T et al., siehe DGHO-Leitlinie 11/2018). Die verfügbaren Daten zeigen übereinstimmend, dass die Prognose maßgeblich vom Ansprechen auf Salvagetherapie beeinflusst wird. Eine CIBMTR-Analyse schloss 512 Patientinnen und Patienten mit DLBCL ein, die nach Rituximab-haltiger Primärtherapie und einer Salvagetherapie eine CR/PR erreicht hatten und anschließend autolog transplantiert worden waren¹⁵. Dabei wurde zwischen Patientinnen und Patienten, die auf Primärtherapie nicht angesprochen oder innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv entwickelten (ERF, „early rituximab failure“) und solchen, die später rezidierten (LRF, late RF), unterschieden.

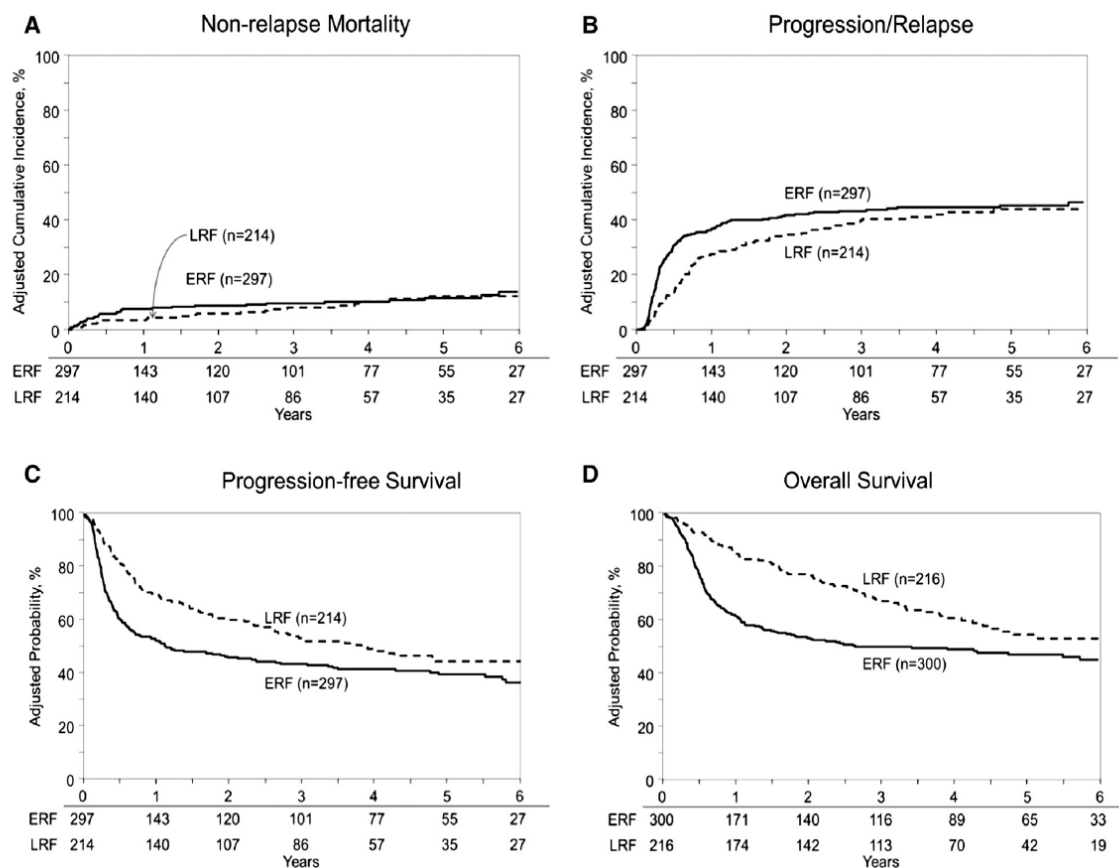


Abb. 2: Auswertung einer Analyse von 512 Patientinnen und Patienten mit DLBCL mit Rezidiv nach oder fehlendem Ansprechen auf Rituximab-haltige Primärtherapie und CR/PR nach einer Salvagetherapie und anschließender autologer SZT (ERF = primär refraktär oder frühes Rezidiv, LRF = Spätrezidiv) (Hamadani et al. 2014¹⁵).

¹⁵ Hamadani M et al., Early Failure of Frontline Rituximab-Containing Chemo-immunotherapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma Does Not Predict Futility of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 20 (2014) 1729e1736

Für das Gesamtüberleben zeigte sich eine signifikante Differenz zugunsten der LRF-Gruppe (nach 3 Jahren 67% versus 50%, $p < 0,001$). Allerdings näherten sich die Überlebenskurven nach ca. 5 Jahren wieder an.

Der Vergleich der Untergruppen in der ERF-Gruppe „primäres Induktionsversagen“ versus „Frührezidiv“ nach Rituximab-haltiger Erstlinientherapie zeigte im Gesamtüberleben einen Vorteil für primär refraktäre Patientinnen und Patienten (OS nach 3 Jahren 41% vs. 59%, $p = 0,002$). In der Multivarianzanalyse für Mortalität war die Differenz aber nicht mehr signifikant (RR 0,74, $p = 0,07$), was darauf hindeutet, dass andere prognostisch relevante Merkmale ungleich verteilt waren.

Die Schlussfolgerung der Autoren der CIBMTR-Auswertung lautet, dass auch bei Patientinnen und Patienten mit frühem Induktionsversagen nach Rituximab-haltiger Primärtherapie eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer SZT als Therapie der Wahl anzusehen ist.

Eine Analyse der EBMT schloss Patientinnen und Patienten im Alter von 18 – 65 Jahren ein, die wegen eines rezidierten oder refraktären DLBCL ohne Vorbehandlung mit SZT autolog oder allogenen transplantiert worden waren¹⁶. Bei allogener SZT wurde unterschieden zwischen myeloablativer, also maximal dosierter (MAC) und dosisreduzierter (RIC) Konditionierung (= Vorbehandlung mit Chemotherapie und ggf. auch Bestrahlung). Die wichtigsten Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Ansprechen zeigt folgende Tabelle:

Tabelle 7: Ergebnisse einer EMBMT-Analyse zum Vergleich allogener vs. autologer SZT bei rezidivierter oder refraktärer DLBCL

Art der SCT	autolog	MAC allo	RIC allo
Anzahl	6717	132	98
Chemosensitiv			
4-Jahre PFS	48%	35%	40%
4-Jahre OS	60%	38%	40%
Chemorefraktär			
4-Jahre PFS	23%	20%	4%
4-Jahre OS	30%	21%	7%

Wichtige Prognosefaktoren wie Umfang der Vorbehandlung mit systemischer Therapie, Ansprechen auf Salvagetherapie und Intervall von Diagnose bis Transplantation waren signifikant zugunsten der Gruppe mit autologen SZT verteilt, so dass der Vergleich verzerrt ist.

Die Schlussfolgerung der Autorinnen und Autoren der EBMT-Auswertung lautet, dass autologe SZT eine effektive Behandlung für Patientinnen und Patienten mit rezidierten DLBCL auch in der Rituximab-Ära bleibe und zumindest bei chemosensitiver Erkrankung den Versorgungsstandard darstelle. Allerdings könne aufgrund der methodischen Beschränkungen nicht ausgeschlossen werden, dass es Situationen geben könnte, in denen allogene SZT die überlegene Behandlungsmethode sei.

Die Empfehlung der DGHO in der Leitlinie zum DLBCL (Version 11/2018, siehe oben³) zur Rezidivtherapie lautet: *„Als Standardtherapie für Rezidive gilt bei Patienten unterhalb des 60. bis 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation.“*

¹⁶ Robinson SP 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

Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. (...) Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie sind Kandidaten für eine allogene Transplantation“.

Ähnlich äußert sich die europäische medizinisch-Onkologische Gesellschaft ESMO in ihrer Leitlinie zum DLBCL von 2015¹⁷:

„Allogene Transplantation mit einem verwandten Spender oder einem HLA-angepassten nicht verwandten Spender kann bei Patienten mit refraktärer Erkrankung, frühem Rückfall oder Rückfall nach ASCT (= autologer SZT) in Betracht gezogen werden“.

Bei welcher Untergruppe Patientinnen oder Patienten mehr von allogener als von autologer SZT profitieren könnten, ist nicht sicher abgrenzbar.

Aufgrund eines hohen Rezidivrisikos wäre denkbar, dass Patientinnen und Patienten mit „double-Hit“-Lymphom in der Zweitlinie bevorzugt mit allogener SZT behandelt werden sollten. Diese Lymphome sind durch den Nachweis einer MYC-Translokation und zusätzlich einer BCL2- oder BCL6-Translokation charakterisiert (liegen alle 3 Translokationen vor, bezeichnet man das als „triple-hit“). Eine retrospektive Studie mit für die Untergruppe großen Fallzahlen (n=159) hat ergeben, dass Patientinnen und Patienten mit „double hit“-Lymphom wahrscheinlich von einer Intensivierung der Rituximab-haltigen Primärtherapie, nicht aber von einer Konsolidierung mit autologer SZT profitieren¹⁸. Außerdem ist bekannt, dass bei einer Behandlung mit allogener SZT im Rezidiv die Behandlungsergebnisse von Patientinnen und Patienten mit rezidivierten oder refraktären „double hit“-Lymphomen denen von Fällen mit anderen rezidivierten oder refraktären großzelligen B-Zell-Lymphomen (ca. 30% der Betroffenen überleben 4 Jahre ohne Rezidiv) ähneln. Sie haben damit eine hohe Heilungschance.¹⁹ Diese Ergebnisse sprechen dafür, bei diesen Fallkonstellationen in der Primärtherapie intensivere Protokolle als R-CHOP ohne anschließende Konsolidierung mit autologer SZT einzusetzen und im Falle eines Rezidivs bei geeigneten Patientinnen und Patienten mit „double-hit“-Lymphom bevorzugt allogene SZT einzusetzen.

Allerdings ist die Datenlage nicht so eindeutig, dass sich gesicherte Erkenntnisse ableiten lassen. So ist in der bereits zitierten ESMO-Leitlinie von 2015 folgender Hinweis enthalten: *„Der gleichzeitige Nachweis einer MYC- und einer BCL2-Translokation und möglicher weiterer Mutationen wurde als spezifische Entität („double hit- oder triple hit-Lymphom“) beschrieben. Allerdings wird die prognostische Bedeutung dieser Translokationen kontrovers diskutiert und die optimale Behandlung ist nicht geklärt.“*

In der ebenfalls bereits zitierten DGHO-Leitlinie von 11/2018 zum DLBCL sind folgende Hinweise zu Double-Hit-Lymphomen enthalten: *„Retrospektiven Studien zufolge stellt die gleichzeitige Translokation des MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Onkogens im Kontext eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms einen ungünstigen Prognosefaktor dar („Double-Hit-Lymphom“). In einer prospektiven Studie waren die Behandlungsergebnisse bei ‚Double-Hit-Lymphomen‘ nur geringfügig schlechter als bei anderen Lymphomen. (...) Die vorliegenden Daten sind unzureichend, um eine vom R-CHOP-Protokoll abweichende Standardtherapie für Patienten mit ‚Double-Hit-Lymphomen‘ zu definieren.“*

¹⁷ Tilly H et al.: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015

¹⁸ Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J et al.: Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. J Clin Oncol 35 (20): 2260–2267, 2017 (doi: 10.1200/JCO.2017.72.2157) (PMID: [28475457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475457/))

¹⁹ Herrera AF, Rodig SJ, Song JY et al.: Outcomes after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Double-Hit and Double-Expressor Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 24 (3): 514–520, 2018 (doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.023) (PMID: [29196080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196080/))

Bei „Double-Hit-Lymphomen“ empfiehlt weder die deutsche Fachgesellschaft DGHO noch die europäische Fachgesellschaft ESMO bevorzugt allogene SZT anstelle von autologer SZT einzusetzen.

Zusammenfassende Bewertung zu Fragestellung 2

Bei Patientinnen und Patienten mit primärem Induktionsversagen oder Rezidiv nach primärer Chemoimmuntherapie wird die Prognose entscheidend vom Ansprechen auf die Salvagetherapie bestimmt. Bei Ansprechen auf die Salvagetherapie wird standardmäßig eine autologe SZT durchgeführt, die mit günstigen Ergebnissen (Langzeitüberleben $\geq 50\%$) verbunden ist und sich in einer Phase 3-Studie im Vergleich zur Fortsetzung der Salvagetherapie als überlegen erwiesen hat.

Eine CIBMTR-Analyse zur Hochdosistherapie mit autologer SZT zeigt, dass trotz der Tatsache, dass die spät rezidierten Fälle einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben nach 3 Jahren (OS 59% vs. 41%, $p=0,002$) aufweisen, das Ergebnis bei Patientinnen und Patienten mit frühem Therapieversagen und einem Ansprechen auf Salvagetherapie langfristig aber nicht wesentlich ungünstiger ist als bei Fällen mit Spätrezidiven.

Neben der deutlich geringeren behandlungsbedingten Sterblichkeit spricht für Hochdosistherapie und autologe SZT auch die Möglichkeit, im Falle eines weiteren Rezidivs bei geeigneten Fällen noch eine Behandlung mit allogener SZT anschließen zu können (siehe oben).

Aus den genannten Gründen stellt die allogene SZT bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, sowie bei Patientinnen und Patienten mit progredienter Erkrankung unter oder nach der letzten Salvagetherapie, im Allgemeinen im Vergleich zur Standardtherapie mit autologer SZT keine überlegene oder ausreichend wirksame und damit keine erforderliche Behandlungsoption dar.

Die allogene Transplantation lässt, auch aufgrund ihres gegenüber der autologen SZT höheren Nebenwirkungsprofils, in diesen Fällen keine therapeutische Rationale und Alternative erkennen. Dies liegt insbesondere an dem Nebenwirkungsprofil der allogenen SZT, das eine erhöhte behandlungsbedingte Mortalität zur Folge hat.

Die oben genannten Ausführungen (DGHO-Empfehlung, ESMO-Empfehlung, CIBMTR-Analyse) zeigen jedoch, dass es Fallkonstellationen geben kann, bei denen aufgrund einer individuellen Abwägung von einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis bei allogener SZT auszugehen ist, so dass es gerechtfertigt erscheint, in diesen Fallkonstellationen eine allogene SZT zu ermöglichen.

Klarheit in der Frage, bei welchen konkreten Patientenkonstellationen eine allogene SZT tatsächlich überlegen ist, könnte eine randomisierte Studie zum Vergleich „autologe versus allogene SZT“ unter Einschluss entsprechender Fallkonstellationen bringen. Allerdings geht der G-BA davon aus, dass die Rekrutierung für eine solche Studie scheitern würde: zum einen handelt es sich um eher seltene Fallkonstellationen, zum anderen wird die Anzahl der für eine solche Studie in Betracht kommenden Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von zugelassenen CAR-T-Zellpräparaten in dieser Indikation zukünftig voraussichtlich noch weiter abnehmen. Zudem könnte es in dieser Situation für viele Patientinnen und Patienten nicht akzeptabel sein, eine Entscheidung über die Art der Stammzelltransplantation durch das Los treffen zu lassen. In der Gesamtschau ist die Durchführung einer solchen Studie nach Bewertung des G-BA nicht erfolgsversprechend, die offene Frage also durch eine Studie nicht systematisch erprobbar.

Es gibt zwar bereits retrospektive Registerstudien, u. a. von der EBMT, zum Vergleich allogene versus autologe SZT, die bei autologer SZT günstigere Ergebnisse zeigen. Allerdings sind gesicherte Aussagen auf dieser Datenbasis nicht möglich. Die Daten der deutschen Transplantationszentren zur allogenen und autologen SZT bei Lymphomen werden an das DRST/EBMT-Register gemeldet. Dadurch können möglicherweise weitere versorgungsrelevante Erkenntnisse gewonnen werden, die die Abwägung für oder gegen allogene SZT im Einzelfall erleichtern.

Auf höchster Evidenzstufe gesichert ist bislang nur, dass bei Ansprechen auf Salvagetherapie mit einer Hochdosistherapie und nachfolgender autologer SZT im Vergleich zur Fortsetzung der konventionell dosierten Salvagetherapie ein günstigeres Behandlungsergebnis erreicht werden kann. Welche Patientinnen und Patienten mehr von einer allogenen SZT als von einer autologen SZT profitieren, kann demnach nur im Rahmen einer individuellen Abwägung im Einzelfall entschieden werden. Eine präferentielle Option für allogene SZT kann sich beispielsweise bei Patientinnen und Patienten ergeben, die nach oben genannten Kriterien ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und bei denen aufgrund von Allgemeinzustand, Komorbidität (Begleiterkrankungen)²⁰, Alter²¹ und HLA-Identität des Spenders oder der Spenderin²² von einem niedrigen Risiko für letale Toxizität infolge einer allogenen SZT auszugehen ist.

Auch wenn sich die Erkenntnisse im Wesentlichen auf Registerdaten und Leitlinienempfehlungen beschränken, kommt der G-BA vor dem Hintergrund einer sich nicht maßgeblich zu verbessernden Erkenntnislage und auch unter Berücksichtigung der medizinischen Notwendigkeit (außerordentlich schwere Erkrankungssituation) zu dem Ergebnis, dass die allogene Stammzelltransplantation auf Grundlage einer sorgfältigen Abwägung des Nutzens und der behandlungsbedingten Risiken und informierten Entscheidung im individuellen Fall als Therapieoption auch weiterhin zur Verfügung stehen soll.

20 Sorrow M, Storer B, Sandmaier BM et al.: Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 112 (9): 1992–2001, 2008 (doi: 10.1002/cncr.23375) (PMID: [18311781](#))

21 Gratwohl A: The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 47 (6): 749–56, 2012 (doi: 10.1038/bmt.2011.110) (PMID: [21643021](#))

22 Ayuk F, Beelen DW, Bornhauser M et al.: Relative Impact of HLA Matching and Non-HLA Donor Characteristics on Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (12): 2558–2567, 2018 (doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.026) (PMID: [29966760](#))

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

2.4.1 Spontanverlauf und Relevanz der Erkrankung

Aggressive B-NHL sind maligne Erkrankungen des Immunsystems, die sich – im Gegensatz zu reifzelligen oder niedrig malignen NHL – durch ein schnelles Wachstum mit erheblicher klinischer Symptomatik auszeichnen. Ohne Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf eine Behandlung verlaufen sie regelhaft tödlich, meist innerhalb von Monaten. Allein an der häufigsten Unterform DLBCL erkranken jährlich in Deutschland ca. 6.000 Menschen (siehe oben) in jedem Lebensalter, sodass die Erkrankung sowohl aufgrund ihres kurzfristig tödlichen Spontanverlaufs als auch ihrer Inzidenz für die Versorgung von hoher Relevanz ist.

2.4.2 Therapeutische Alternativen

Für Patientinnen und Patienten, bei denen die Therapiestandards mit Chemoimmuntherapie einschließlich Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ausgeschöpft sind, gibt es keine therapeutischen Alternativen zur allogenen SZT mit gesichertem kurativen Potenzial.

Zwar wurden im Jahr 2018 zwei CAR-T-Zell-Präparate für rezidierte oder refraktäre DLBCL nach mindestens 2 Therapielinien zugelassen. Die 2-Jahresüberlebensraten sind ähnlich wie die nach allogener SZT in der DSHNHL 2003-R3-Studie. Die Erfahrungen mit dieser neuen Therapieform sind allerdings noch begrenzt und aufgrund einer noch kurzen Nachbeobachtung sind bislang 5-Jahresüberlebensraten nicht bekannt²³²⁴.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Behandlungen mit allogener SZT werden ausschließlich stationär durchgeführt, so dass eine weitere sektorspezifische Bewertung nicht erforderlich ist.

2.6 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit der allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom keine ausreichend belastbaren gesundheitsökonomischen Daten zum deutschen Versorgungskontext vorliegen, kann eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit der allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom derzeit nicht vorgenommen werden. Aufgrund der vorliegenden vom IQWiG ausgewerteten Daten ergibt sich kein Anhalt, der gegen die Wirtschaftlichkeit des Einsatzes der allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom spricht.

²³ Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al.: Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 377 (26): 2545–2554, 2017 (doi: 10.1056/NEJMoa1708566)

²⁴ Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al.: Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377 (26): 2531–2544, 2017 (doi: 10.1056/NEJMoa1707447)

2.7 Gesamtbewertung

In der Gesamtabwägung gemäß 2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO erkennt der G-BA den Nutzen der Methode unter bestimmten Bedingungen als belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Die allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer SZT rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen, wird daher in die Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung aufgenommen.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer SZT behandelt wurden, sprechen die verfügbaren Daten im Allgemeinen dafür, aufgrund der deutlich niedrigeren Toxizität und guter Behandlungsergebnisse zunächst eine autologe Stammzelltransplantation durchzuführen. Für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, die rezidivieren und auf eine Salvagetherapie ansprechen, stellt die autologe SZT den Therapiestandard dar. Die vom G-BA ausgewerteten Studienergebnisse belegen nicht, dass eine allogene SZT der autologen SZT in dieser allgemeinen Fallkonstellation überlegen ist.

Aufgrund der deutlich höheren letalen und (bei Entwicklung einer schweren chronischer GvHD) die Lebensqualität massiv beeinträchtigender Toxizität der allogenen SZT überwiegt hier das Schadenspotenzial der Methode, sodass der G-BA für diese Leistung kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten kann und die Leistung aus dem Leistungskatalog der GKV ausschließt. Ausgenommen von dem Ausschluss sind Patientinnen und Patienten ab der zweiten Therapielinie, die ein sehr hohes Rezidivrisiko und ein niedriges Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit bei allogener Stammzelltransplantation aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. Dabei werden keine Bedingungen an die Art der Vortherapien geknüpft.

So kann z. B. der Nachweis einer MYC-Translokation und zusätzlich einer BCL2- oder BCL6-Translokation (double-hit) oder das Vorliegen aller drei Translokationen (triple-hit) auf ein hohes Rezidivrisiko hinweisen. Zum jetzigen Zeitpunkt ist angesichts der vorliegenden Datenlage noch keine abschließende Risikodefinition möglich. Zudem kann sich für Patientinnen und Patienten auch dann ein sehr hohes Rezidivrisiko ergeben, wenn sie auf die Erstlinientherapie refraktär sind oder ein frühes Rezidiv (< 12 Monate) aufgetreten ist. Des Weiteren können aggressive nicht-DLBCL-Lymphome, bei denen die Erfolgschancen durch eine autologe SZT als gering eingestuft werden können, als Lymphome mit hohem Rezidivrisiko betrachtet werden.

Es ist grundsätzlich auch dann von einem sehr hohen Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko auszugehen, wenn die betroffenen Patientinnen und Patienten auf die Salvagetherapie lediglich eine stabile Erkrankung erreichen. Dann ist das Rezidiv- oder Progressionsrisiko so hoch, dass die Abwägung von Nutzen und Risiken für eine allogene SZT spricht. Eine autologe SZT ist bei einem Ansprechen auf Salvagetherapie mindestens im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission (PR oder CR) sinnvoll. Der G-BA regt an, dass diese Fälle im Rahmen des bundesweit geführten DRST-Registers weiterhin dokumentiert und gesondert ausgewertet werden, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen und vorgenannte Therapieentscheidungen für eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation künftig auf einer besseren Datengrundlage treffen zu können.

Außerdem kann die allogene SZT anstelle einer autologen SZT eingesetzt werden, wenn es nicht gelingt, ausreichend hämatopoetische Zellen für eine autologe Stammzelltransplantation zu gewinnen. Gründe können vor allem ein initialer Knochenmarksbefall oder eine ungewöhnlich hohe Sensitivität des Patienten gegenüber den in früherem Stadium eingesetzten Zytostatika sein. Auch eine umfangreiche Vorbestrahlung des Achsenskeletts einschließlich Becken kann ein Grund sein. Diese Fälle sind zwar selten, aber führen dazu, dass weder ausreichend periphere Blutstammzellen nach G-CSF-Stimulation gewonnen werden können noch eine Entnahme durch Punktion des Beckenkamms möglich ist.

Hinsichtlich der Indikationsstellung und Durchführung der allogenen SZT bei aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen leiten sich für den G-BA folgende Empfehlungen ab:

- Zur Konditionierung sollte das Protokoll der DSHNHL 2003-R3-Studie oder ein anderes Konditionierungsprotokoll, das mit mindestens vergleichbar günstigen Ergebnissen klinisch geprüft wurde, eingesetzt werden.
- Eine sorgfältige Abwägung zur Auswahl von geeigneten Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit allogener SZT erfordert die Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und des Alters und ggf. vorliegende Begleiterkrankungen. (In der DSHNHL 2003-R3-Studie lag die obere Altersgrenze bei 65 Jahren, gefordert war ein AZ nach ECOG von 0-3 und schwere Begleiterkrankungen oder Organinsuffizienzen waren ein Ausschlusskriterium.) Wenn eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation trotz möglicher autologer Stammzelltransplantation bevorzugt wird, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung für beide Möglichkeiten der Stammzelltransplantation vorzunehmen, die Patientin oder der Patient entsprechend aufzuklären, die Präferenz für allogene Stammzelltransplantation zu begründen und dies entsprechend in der Aufklärung zu dokumentieren.
- Es muss eine geeignete Stammzellspenderin oder ein geeigneter Stammzellspender verfügbar sein. In der DSHNHL 2003-R3-Studie wurde maximal ein HLA-Mismatch (HLA-A, -B-, -DRB1 und DQB1) bei verwandten und nicht verwandten Spendern akzeptiert.
- Sämtliche Behandlungen mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen sollen gegenüber dem DRST/EBMT-Register mit der MED A- und MED-B-Form dokumentiert werden, um nach Möglichkeit weitere für die Versorgung relevante Erkenntnisse zu gewinnen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

Die folgende Patientengruppe wird unter Nummer I als Ausnahme vom Ausschluss ergänzt:

„Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab der zweiten Therapielinie, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.“

Die Auswertungen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen sind im Abschlussbericht abgebildet.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
	29.04.2004	Antrag des VdAK auf Überprüfung der Behandlungen mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V;
Plenum	17.08.2004	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der Behandlungen mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V und Beauftragung des UA MB / AG SZT
UA MB (stationär)	17.08.2004	Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
	11.11.2004	Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
Plenum	15.03.2005	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung der Methode Stammzelltransplantation
UA MB (stationär)	22.11.2005	Beschluss zur Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung
	2005-2017	Beratungen ruhten aufgrund regelmäßiger Priorisierungen gemäß 2. Kapitel § 5 Verfo
Plenum	19.03.2015	Einstellung der Beratungen zu acht Methoden der Stammzelltransplantation - SZT (u. a. Allogene SZT beim Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsrisiko bei refraktärem Rezidiv)
Plenum	16.03.2017	Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens nach § 137c Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen
	26.03.2019	Vorlage des IQWiG-Abschlussberichts zur allogenen Stammzelltransplantation bei bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen
UA MB	26.09.2019	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5 sowie 92 Abs. 7d SGB V
UA MB	12.12.2019	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
G-BA	16.01.2020	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

6. Fazit

Die allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und Ansprechen auf Salvagetherapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 137c Absatz 1 SGB V erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Hinsichtlich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, ist grundsätzlich der Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie mit autologer SZT nach § 137 c Abs. 1 Satz 2 SGB V nicht hinreichend belegt und sie weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, so dass sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich ist. Sie darf insoweit nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien erbracht werden.

Ausgenommen von diesem Ausschluss ist die Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab der zweiten Therapielinie,

- die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen

oder

- bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den 16. Januar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken