



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Anlage zum Abschlussbericht

**Beratungsverfahren MB
Krankenhausbehandlung**

**Allogene Stammzelltransplantation bei
aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**

Stand: 16. Januar 2020

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

- 1. Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen gemäß 137c SGB V**
- 2. Konkretisierung der Beauftragung des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**
- 3. Abschlussbericht des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**
- 4. Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG**
- 5. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
- 6. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
- 7. Schriftlich eingegangene Stellungnahmen**
- 8. Wortprotokoll der Anhörung**
- 9. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

1. Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen gemäß 137c SGB V

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme eines Bewertungsverfahrens nach § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 folgenden Beschluss gefasst:

- I. Die Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V für die Methoden der Stammzelltransplantation bei Non-Hodgkin-Lymphomen, die im Rahmen regelmäßiger Priorisierungen gemäß 2. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA ruhen, werden wiederaufgenommen und auf die Methoden der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen beschränkt. Die Beratungen zur Methodenbewertung gemäß § 137c SGB V der Stammzelltransplantation bei weiteren Subentitäten des Non-Hodgkin-Lymphoms, einschließlich der chronischen lymphatischen Leukämie, werden eingestellt.
- II. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Fortsetzung der unter Nummer I genannten Bewertungsverfahren unter Zugrundelegung des Zeitplans beauftragt.
- III. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird mit der Durchführung der zwischenzeitlich zurückgestellten wissenschaftlichen Bewertung der unter Nummer I genannten Methoden entsprechend des Beschlusses des G-BA vom 15. März 2005 und unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) beauftragt. Der Auftrag an das IQWiG vom 15. März 2005 zur Überprüfung der Methode Stammzelltransplantation wird für den Bereich der wissenschaftlichen Bewertung der Stammzelltransplantation bei chronischer lymphatischer Leukämie in Abstimmung mit dem IQWiG zurückgenommen.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende



Prof. Hecken

2. **Konkretisierung der Beauftragung des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Konkretisierung

**des Auftrags des Gemeinsamen
Bundesausschusses an das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen:**

**Bewertung der allogenen
Stammzelltransplantation bei aggressiven B-
Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-
Non-Hodgkin-Lymphomen**

Vom 16. März 2017

Mit Schreiben vom 29. April 2004 wurde vom Verband der Angestellten-Krankenkassen und vom Arbeiter-Ersatzkassen-Verband die Bewertung verschiedener Methoden der Stammzelltransplantation nach § 137c SGB V beantragt.

Das Plenum des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. März 2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Stammzelltransplantation gemäß § 139b Abs. 1 S. 1 i. V. m. § 139a Abs. 3 SGB V zu beauftragen.

Bezüglich der vom Antrag gemäß § 137c SGB V umfassten Stammzelltransplantation beim Non-Hodgkin-Lymphom wird der Auftrag an das IQWiG im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation beim Non-Hodgkin-Lymphom zu folgenden Fragestellungen durchführen:

1. Profitieren erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem „aggressiven“ B-Zell-Lymphom, die auf eine Zweitlinientherapie mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben oder rezidiert sind, von einer allogenen Stammzelltransplantation?
2. Profitieren bestimmte Untergruppen erwachsener Patientinnen und Patienten mit einem „aggressiven“ B-Zell-Lymphom von einer allogenen Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation?
3. Profitieren bestimmte Untergruppen erwachsener Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom und Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie von einer allogenen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie im Vergleich zu einer systemischen medikamentösen Therapie mit oder ohne Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation?

4. Profitieren erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie von einer allogenen Stammzelltransplantation?

Bei der Formulierung der Fragestellung sollen insbesondere folgende Aspekte erfasst werden:

- Zielpopulation:
 - Bei den Fragestellungen zu **aggressiven B-Zell-Lymphomen** sind neben der häufigsten Untergruppe eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) auch seltenere Unterformen zu berücksichtigen (siehe z. B. Einschlusskriterien der DSHNHL R3-Studie für B-Zell-Lymphome). Primäre ZNS-Lymphome sollen nicht berücksichtigt werden.
 - Bei den Fragestellungen zu **T-Zell-Lymphomen** sollen Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, bei denen die Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie, in der Regel wegen nodalem Befall oder extrakutanem Organbefall, besteht.
 - Bei den Fragestellungen zu **T-Zell-Lymphomen** sind neben den häufigen Untergruppen des peripheren T-Zell-Lymphoms auch seltenere Unterformen zu berücksichtigen (siehe z. B. Einschlusskriterien der DSHNHL R3-Studie für T-Zell-Lymphome).
- Intervention: allogene Stammzelltransplantation.
- Vergleichsinterventionen:
 - Für die Fragestellungen Nr. 1 und 4, für die keine anderen Therapieoptionen mit einem gesicherten kurativen Potenzial zur Verfügung stehen, können angesichts der ohne allogene Stammzelltransplantation infausten Prognose auch Langzeitüberlebensraten in nicht vergleichenden Studien oder in Registerauswertungen ohne Vergleichsintervention für die Bewertung des G-BA relevant sein.
 - Für Fragestellungen zu transplantat-naiven Populationen, bei denen die autologe Stammzelltransplantation als Vergleichsintervention in Betracht gezogen werden kann, ist das Risikoprofil der zu vergleichenden Kohorten autolog und allogenen transplantierten Patientinnen und Patienten soweit wie möglich zu berücksichtigen.
- Outcomes: Patientenrelevante Endpunkte. Sollten Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden, sollen diese jedenfalls dargestellt werden.

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Abs. 2 Verfahrensordnung (VerfO) zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 20 der VerfO verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,

- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag vom 29. April 2004
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 15. März 2005
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Protokoll der Studie DSHNHL-R3.

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

II. Quartal 2018 (Juni 2018)

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

- II. Quartal 2017 (Juni 2017) Berichtsplan
- IV. Quartal 2017 (Dezember 2017) Vorbericht.

3. Abschlussbericht des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (Auftrag N17-02, Version 1.0, Stand: 26. März 2019) ist auf der Internetseite des IQWiG verfügbar: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>, abgerufen am 07.11.2019.

4. Auftragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 21. Mai 2019 veröffentlicht. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der Verfo genutzt.

5. Beschlusssentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

Stand: 26.09.2019

Beschlusssentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

I. In § 4 Absatz 2 wird nach Nummer 3 die folgende Nummer 4 angefügt:

„4 Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden.

DKG/PatV	GKV-SV
Ausgenommen von diesem Ausschluss bleibt die Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab der zweiten Therapielinie, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.	Ausgenommen von diesem Ausschluss bleibt die Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab der zweiten Therapielinie, die ein sehr hohes Rezidivrisiko sowie ein niedriges Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit aufweisen und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

II. In Anlage I wird nach Nummer 4.3 die folgende Nummer 4.4 eingefügt:

„4.4 Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer SZT rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.“

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

Stand: 26.09.2019

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom Beschlussdatum

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	18
6.	Fazit	19

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-Lymphom
- 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 radiologischer SD kann es trotzdem zu einem metabolischen Ansprechen kommen oder bei PR zu einer metabolischen 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 metabolischer 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 in der Regel 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

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

des blutbildenden Knochenmarks durch die angewandte Hochdosischemotherapie 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 der 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 Vermeidung 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 24%, 11% bzw. 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:

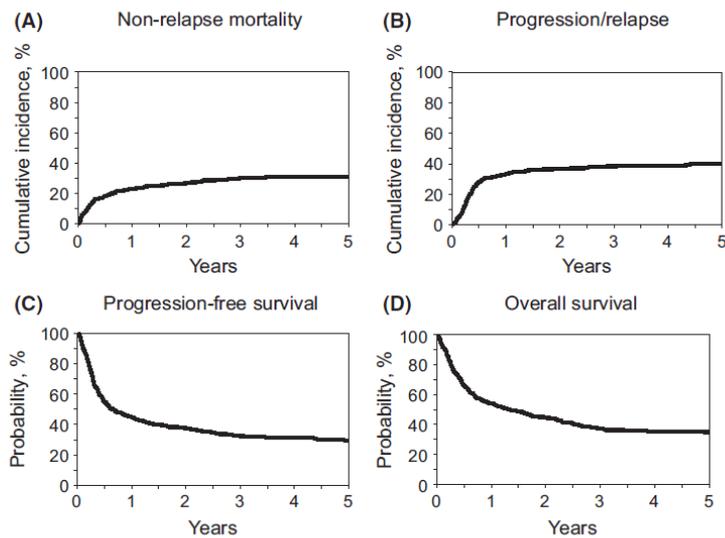


Abb. 1: Behandlungsergebnis einer allogenen SZT bei 503 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und Rezidiv nach autologer SZT: (A) Nicht rezidivbedingte Sterblichkeit, (B) Progression / Rezidiv, (C) Progressionsfreies Überleben und (D) Gesamtüberleben

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 bzw. bei fehlendem bzw. ungenügendem Ansprechen auf Rezidivchemoimmuntherapie noch ein Fünfjahres-Überleben von 18% bzw. 13% beobachtet wurde. Andere (retrospektive) Studien, die ebenfalls 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 entwickelt hatten (ERF, „early rituximab failure“) und solchen, die später rezidiert waren (LRF, late RF), unterschieden.

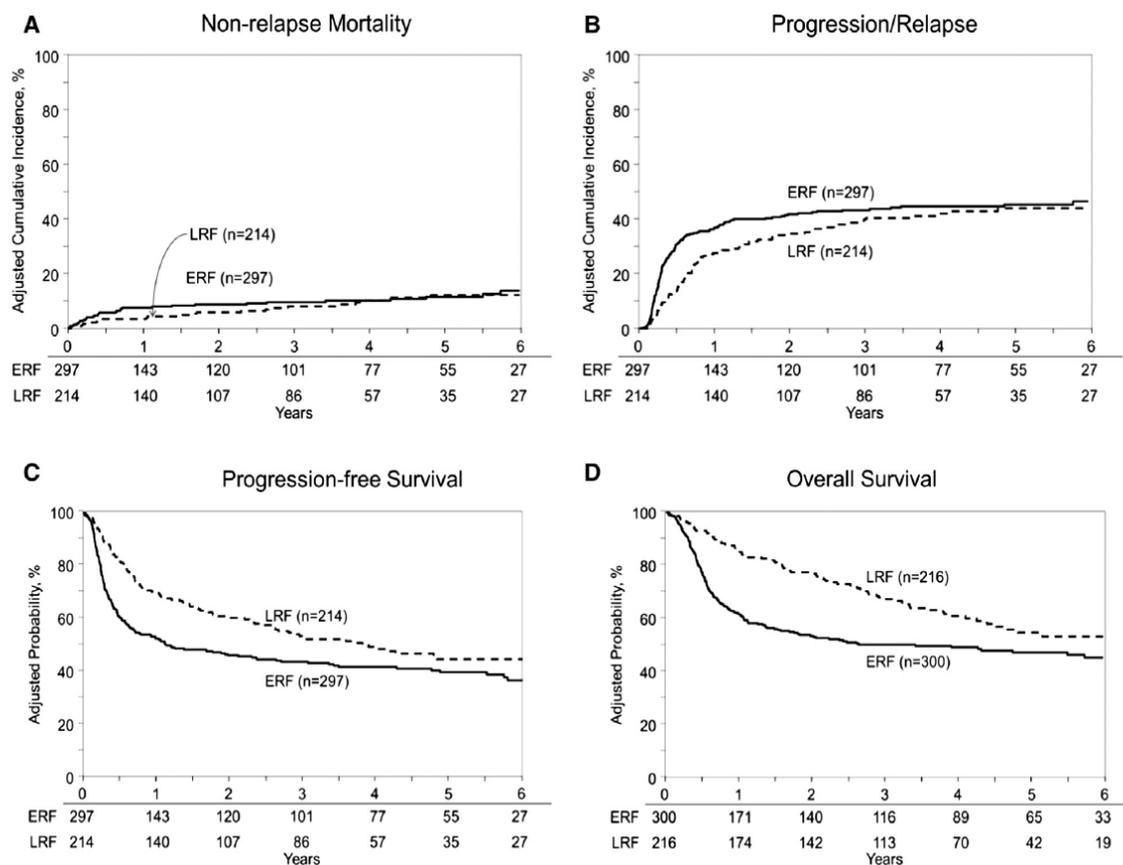


Abb. 2: Auswertung einer Analyse von 512 Patientinnen und Patienten mit DLBCL mit Rezidiv nach oder fehlendem Ansprechen auf Rituximab-haltige Primärtherapie und CR/PR nach einer Salvagetherapie und anschließender autologer SZT (ERF = primär refraktär oder frühes Rezidiv, LRF = Spätrezidiv) (Hamadani et al. 2014¹⁶).

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 einer 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 Salvagetherapie 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 Salvagetherapie bestimmt. Bei Ansprechen auf Salvagetherapie wird in der Regel autologe SZT eingesetzt, 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 rezidivierten 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.

DKG

Subgruppenanalysen zeigen aber auch auf, dass die früh-rezidivierten Fälle in Bezug auf das 3-Jahres-Gesamtüberleben weniger von der Hochdosistherapie mit autologer SZT profitieren als die restlichen Fälle.

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 Salvage-Therapie, im Allgemeinen keine, im Vergleich zur Standardtherapie mit autologer SZT, überlegene bzw. 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 Register-studien, 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.

GKV-SV

Allerdings wird das Problem des hohen Verzerrungspotenzials auch zukünftig gesicherte Aussagen zum Vergleich allogene versus autologe SZT durch retrospektive Registeranalysen verhindern.

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

DKG	GKV-SV
(außerordentlich schwere Erkrankungssituation)	(Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall)

zu dem Ergebnis, dass die allogene Stammzelltransplantation auf Grundlage einer sorgfältigen Prüfung und informierten Entscheidung im Einzelfall 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 als belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Die allogene Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer SZT rezidivieren und nach Salvage-Therapie 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 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 Salvage-Therapie 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 Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

DKG

Bei einem hohen Rezidivrisiko sind die Lymphome durch den Nachweis einer MYC-Translokation und zusätzlich einer BCL2- oder BCL6-Translokation (double-hit) oder durch das Vorliegen aller drei Translokationen (triple-hit) gekennzeichnet. Zudem ergibt sich für Patientinnen und Patienten auch dann ein sehr hohes Rezidivrisiko, wenn sie auf die Erstlinientherapie refraktär sind oder ein frühes Rezidiv (< 12 Monate) aufgetreten ist.

Es ist grundsätzlich auch dann von einem sehr hohen Rezidiv- bzw. Progressionsrisiko auszugehen, wenn das Ansprechen auf die Salvage-Therapie nicht besser als stabile Erkrankung ist. 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 Salvage-Therapie mindestens im Sinne einer partiellen oder kompletten Remission (PR oder CR) sinnvoll. Der G-BA regt an, dass diese Patientinnen und Patienten im Rahmen des bundesweit geführten DRST-Registers weiterhin dokumentiert und gesondert ausgewertet werden, um weitere Erkenntnisse zu gewinnen und vorgenannten Therapieentscheidungen für eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation künftig auf einer besseren Datengrundlage treffen zu können.

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 eingesetzt werden, was mit mindestens vergleichbar günstigen Ergebnissen klinisch geprüft wurde.

- 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 und 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 sollten 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

Dieses Kapitel wird ergänzt, wenn das Stellungnahmeverfahren abgeschlossen ist.

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

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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	TT.MM.JJJJ	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
G-BA	TT.MM.JJJJ	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

6. Fazit

Die allogene Stammzelltransplantation bei 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 SGB V erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Die Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) in der Regel nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt insoweit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

DKG/PatV	GKV-SV
<p>Ausgenommen von diesem Ausschluss bleibt die allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL ab der zweiten Therapielinie, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. Für diese Fallkonstellationen bleibt die allogene SZT damit ebenfalls weiterhin Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.</p>	<p>Ausgenommen von diesem Ausschluss bleibt die allogenen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL ab der zweiten Therapielinie, die ein sehr hohes Rezidivrisiko bei einem niedrigen Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit aufweisen und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. Für diese Fallkonstellationen bleibt die allogene SZT damit ebenfalls weiterhin Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.</p>

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 Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Schriftlich eingegangene Stellungnahmen



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 25.10.2019

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Martina Sommer
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Ihr Schreiben vom 27.09.2019

Sehr geehrte Frau Sommer,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 13.06.2019, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ (KHMe-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH
Leiter Dezernat 3

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstr. 13

10623 Berlin

25. Oktober 2019

**Gemeinsame Stellungnahme
der German Lymphoma Alliance (GLA),
der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)
und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
zum Beschlussentwurf
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung**

**Allogene Stammzelltransplantation
bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen
veröffentlicht am 26. September 2019**

1. Zusammenfassung
2. Hintergrund
3. §4 Absatz 2, Nummer 4
4. Anlage I, Nummer 4.4
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Lymphomen ist ein Standardverfahren bzw. eine wertvolle klinische Option bei definierten Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf und krankheitsbedingter, kurzer Lebenserwartung [1-5]. Sie hat kuratives Potenzial.

Wir unterstützen den Beschlussentwurf des G-BA zur Ergänzung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, schlagen aber folgende Ergänzungen vor:

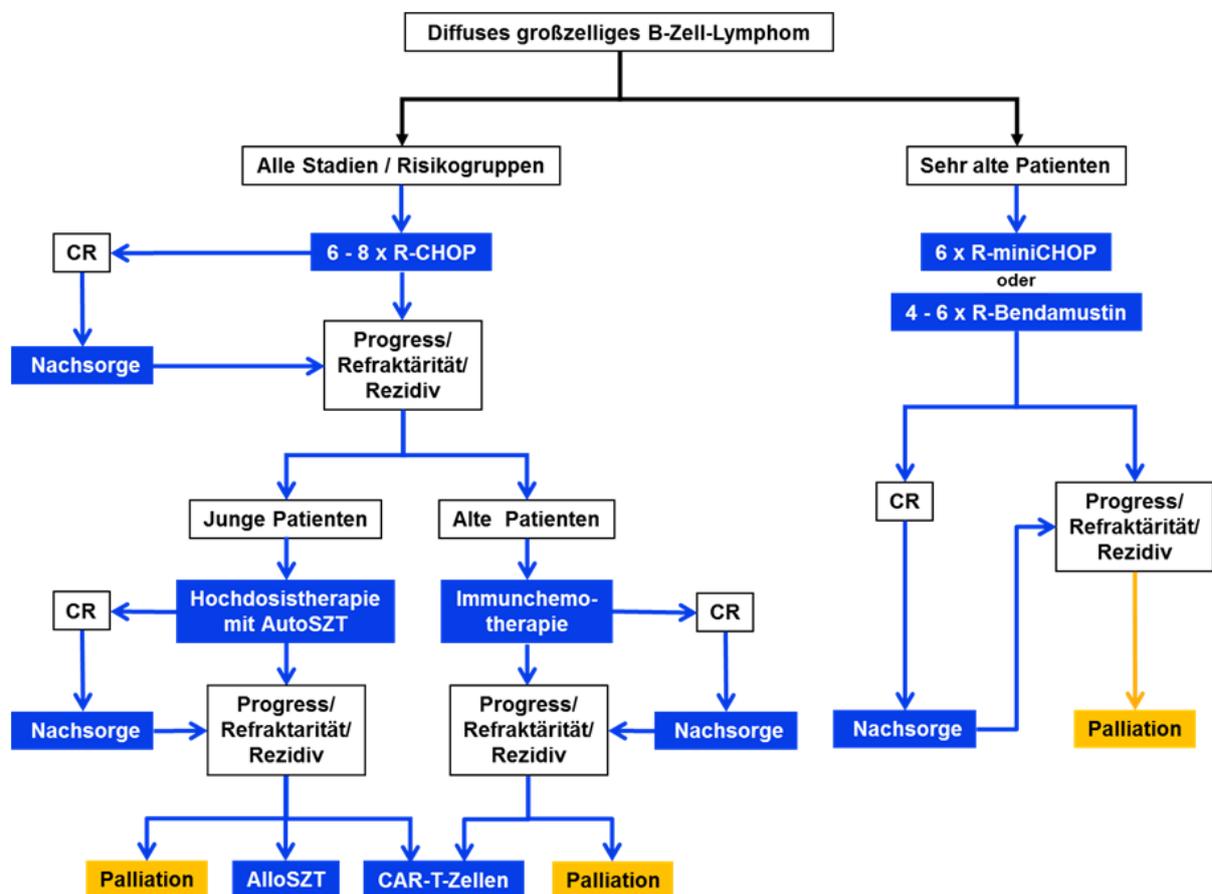
- Ausnahmen bei fehlender Gewinnbarkeit autologer Stammzellen
- allogene Stammzelltransplantation nach CAR-T-Zelltherapie.

2. Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 16. März 2017 mit einer Bewertung der Methodik beauftragt. Das IQWiG hatte am 17. Juli 2018 einen Vorbericht vorgelegt. Dieser wies allerdings große fachliche und methodische Defizite auf. Auch die zwischenzeitliche Diskussion mit den Fachgesellschaften hatte im abschließenden Bericht nicht zu einer ausgewogenen Bewertung geführt.

Der mit Datum vom 26. September vorgelegte Beschlussentwurf des G-BA entspricht weitgehend dem Stand des Wissens. Abbildung 1 stellt den aktuellen Therapiealgorithmus bei der zahlenmäßig größten Entität des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms dar [5], andere Leitlinien sind online publiziert [3].

Abbildung 1: Therapiestruktur bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom [4]



3. Stellungnahme und Ergänzung zu § 4 Absatz 2 Nummer 4

Im Beschlussentwurf werden zwei unterschiedliche Formulierungsvorschläge aufgeführt. Der zweite Vorschlag unterscheidet sich durch den Zusatz „sowie ein niedriges Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit aufweisen“.

Wir schlagen vor, auf den Zusatz zu verzichten. Die Formulierung „niedriges Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit“ lässt bei der allogenen Stammzelltransplantation einen sehr breiten interpretatorischen Spielraum. Das Risiko müsste definiert oder beziffert werden, um eine belastbare Entscheidungsgrundlage darstellen zu können. Die jetzige Formulierung entspricht ethisch verantwortlichem, ärztlichem Handeln.

Außerdem sollte folgende Ergänzung vorgenommen werden:

„...oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.“

Begründung: Bei einer kleinen Gruppe von Patienten gelingt es nicht, 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 früheren Stadien eingesetzten Zytostatika sein. Der Anteil dieser Patienten liegt unter 10%. Dennoch darf diese (kleine) Patientengruppe nicht von einer allogenen Stammzelltransplantation ausgeschlossen werden oder obligat einer Therapie mit CAR-T-Zellen zugeführt werden müssen.

4. Ergänzung zu Anlage I, Nummer 4.4

Hier sollte folgende Ergänzung vorgenommen werden:

„Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer SZT oder CAR-T-Zelltherapie rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.“

Begründung: Entsprechend der zugelassenen Indikation werden auch Patienten ohne vorherige autologe SZT der CAR-T-Zelltherapie zugeführt. Daten zur Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer autologen SZT im Rezidiv nach einer CAR-T-Zelltherapie existieren jedoch nicht.

5. Literatur

1. Dreger P et al.: Allogene Stammzelltransplantation - Indikationen. 2016. Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@@view/html/index.html>
2. 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. DOI: [10.1093/annonc/mdv304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304)
3. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, 2019. Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
4. Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71. DOI: [10.1093/annonc/mdx223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx223)
5. Dührsen U et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Onkopedia, 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

Die Stellungnahme wurde erarbeitet von

Für die German Lymphoma Alliance (GLA)

Prof. Dr. Peter Dreger
(Sprecher der AG zelluläre Therapie der GLA)

Prof. Dr. Martin Dreyling
(Sprecher der AG Mantelzelllymphom der GLA)

Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT)

Prof. Dr. Nicolaus Kröger
(Sprecher der DAG-KBT)

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Prof. Dr. Hermann Einsele
(gewählter Vorsitzender der DGHO)

Prof. Dr. Bernhard Wörmann
(Medizinischer Leiter)

Stellungnahme zur Allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

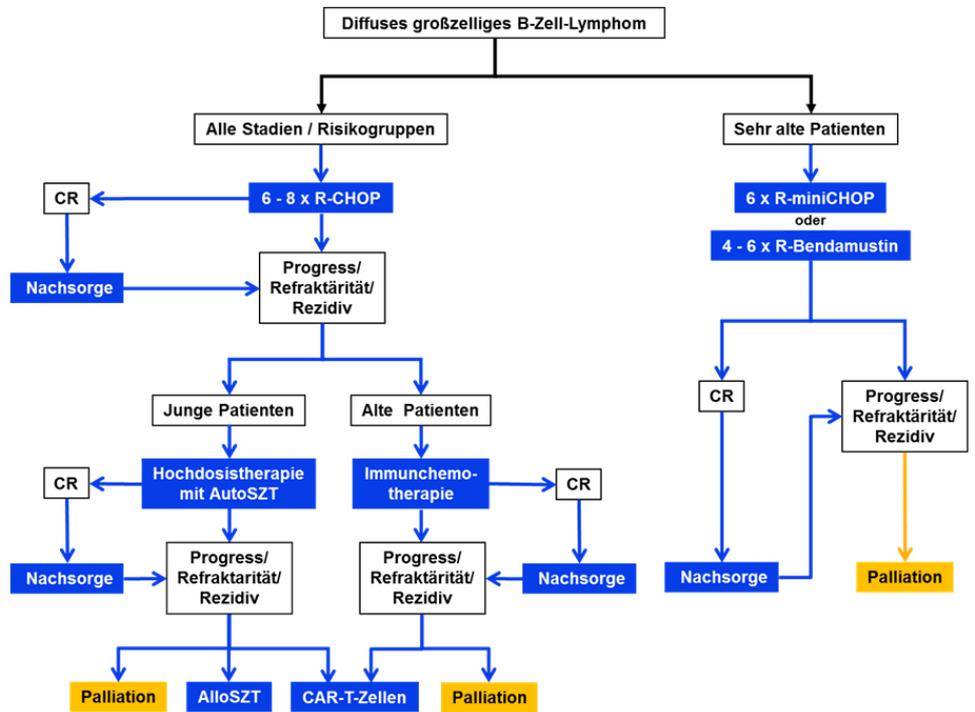
<p>Für die German Lymphoma Alliance (GLA) Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT) Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>	
<p>25. Oktober 2019</p>	
<p>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</p>	<p>Begründung</p>
<p>Zusammenfassung</p>	<p>Die Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Lymphomen ist ein Standardverfahren bzw. eine wertvolle klinische Option bei definierten Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf und krankheitsbedingter, kurzer Lebenserwartung [1-5]. Sie hat kuratives Potenzial.</p> <p>Wir unterstützen den Beschlussentwurf des G-BA zur Ergänzung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, schlagen aber folgende Ergänzungen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausnahmen bei fehlender Gewinnbarkeit autologer Stammzellen - allogene Stammzelltransplantation nach CAR-T-Zelltherapie.
<p>Hintergrund</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 16. März 2017 mit einer Bewertung der Methodik beauftragt. Das IQWiG hatte am 17. Juli 2018 einen Vorbericht vorgelegt. Dieser wies allerdings große fachliche und methodische Defizite auf. Auch die zwischenzeitliche Diskussion mit den Fachgesellschaften hatte im abschließenden Bericht nicht zu einer ausgewogenen Bewertung geführt.</p> <p>Der mit Datum vom 26. September vorgelegte Beschlussentwurf des G-BA entspricht weitgehend dem Stand des Wissens. Abbildung 1 stellt den aktuellen Therapiealgorithmus bei der zahlenmäßig größten Entität des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms dar [5], andere Leitlinien sind online publiziert [3].</p> <p><i>Abbildung 1: Therapiestruktur bei Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom [4]</i></p>

Für die German Lymphoma Alliance (GLA)

Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT)

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

25. Oktober 2019



§ 4 Absatz 2 Nummer 4

Im Beschlussentwurf werden zwei unterschiedliche Formulierungsvorschläge aufgeführt. Der zweite Vorschlag unterscheidet sich durch den Zusatz „sowie ein niedriges Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit aufweisen“.

Wir schlagen vor, auf den Zusatz zu verzichten. Die Formulierung „niedriges Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit“ lässt bei der allogenen Stammzelltransplantation einen sehr breiten interpretatorischen Spielraum. Das Risiko müsste definiert oder beziffert werden, um eine belastbare Entscheidungsgrundlage darstellen zu können. Die jetzige Formulierung entspricht ethisch verantwortlichem, ärztlichem Handeln.

Außerdem sollte folgende Ergänzung vorgenommen werden:

„...oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.“

Begründung: Bei einer kleinen Gruppe von Patienten gelingt es nicht, 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 früheren Stadien eingesetzten Zytostatika sein. Der Anteil dieser Patienten liegt unter 10%. Dennoch darf diese (kleine) Patientengruppe nicht von einer allogenen Stammzelltransplantation ausgeschlossen werden oder obligat einer Therapie mit CAR-T-Zellen zugeführt werden müssen.

Ergänzung zu Anlage I, Nummer 4.4

Hier sollte folgende Ergänzung vorgenommen werden:

Für die German Lymphoma Alliance (GLA)

Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT)

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

25. Oktober 2019

„Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer SZT *oder* CAR-T-Zelltherapie rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.“

Begründung: Entsprechend der zugelassenen Indikation werden auch Patienten ohne vorherige autologe SZT der CAR-T-Zelltherapie zugeführt. Daten zur Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer autologen SZT im Rezidiv nach einer CAR-T-Zelltherapie existieren jedoch nicht.

Literatur

1. Dreger P et al.: Allogene Stammzelltransplantation - Indikationen. 2016. Onkopedia.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@@view/html/index.html>
2. 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. DOI: [10.1093/annonc/mdv304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304)
3. Dreyling M et al.: Mantelzell-Lymphom, 2019. Onkopedia.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>
4. Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71. DOI: [10.1093/annonc/mdx223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx223)
5. Dührsen U et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Onkopedia, 2018.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>

8. Wortprotokoll der Anhörung

Wortprotokoll



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

Vom 12. Dezember 2019

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:24 Uhr
Ende:	11:58 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.
(DAG-KBT): Herr Prof. Dr. Glaß

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Herr
Prof. Dr. Wörmann

Beginn der Anhörung: 11:24 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich darf Sie herzlich im Namen des Unterausschuss Methodenbewertung beim Gemeinsamen Bundesausschuss begrüßen. Es geht um die Richtlinie Methoden-Krankenhausbehandlung, und hier um die Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. – Herzlich willkommen.

Ich begrüße für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herrn Professor Wörmann. Ich habe gehört, Sie müssen relativ zügig wieder weg. Aber das müsste jetzt eigentlich gelingen. Ich begrüße für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation Herrn Professor Glaß. – Herzlich Willkommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben selbstverständlich alle Zeit, die Sie benötigen.

(Heiterkeit.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wunderbar! Vielen Dank.

Ich darf dann noch die üblichen kurzen Vorbemerkungen machen. Wir erstellen von dieser Anhörung ein Wortprotokoll. Sie verwenden bitte das Mikrofon und nennen Ihren Namen – Wobei, da Sie nur zu zweit sind, ist das übersichtlich.

Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen und gewürdigt. Deshalb bitte ich Sie, fokussiert auf die wesentlichen Punkte einzugehen, respektive auf Neuerungen, die sich seitdem ergeben haben könnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie das Thema aufgenommen haben. Wir haben gesehen, dass das Thema Allogene Stammzelltransplantation eines der ersten großen Dissens-Themen war, das die DGHO und der G-BA hatten. Zu der Zeit war noch Professor Ehninger federführend. Damals waren Sie nichts als unser Feindbild. Das hat sich etwas geändert.

(Heiterkeit.)

Es gibt immer noch Diskussionen. Im Wesentlichen ist das Problem bei der allogenen Stammzelltransplantation, dass es außerordentlich schwierig ist, gute randomisierte Studien durchzuführen. Das lag ursprünglich daran, dass etwa 50 Prozent der infrage kommenden Patienten nur einen Spender hatten. Das heißt, es sind schon mal die Hälfte der Patienten durch eine biologische Randomisierung herausgefallen.

Außerdem ist es schwierig, so ungleiche Therapien für Patienten zu randomisieren. Wenn ein Patient die Hoffnung auf eine allogene Stammzelltransplantation setzt, ihn dann an einer Studie teilnehmen zu lassen, wo er eine Fifty-fifty-Chance hat, genau das nicht zu bekommen, ist das ethisch außerordentlich problematisch. Darunter hat das Feld über lange Zeit gelitten. Und – deswegen diese lange Einführung – das betrifft auch weiterhin die Non-Hodgkin-Lymphome.

Es gibt keine große gute randomisierte Studie zum Wert der allogenen Stammzelltransplantation beim Non-Hodgkin-Lymphom. Es gibt randomisierte Studien. Die beste davon hat Herr Professor Glaß als Erstautor publiziert. Deswegen ist es gut und unabdingbar, dass er heute hier dabei ist. Trotzdem ist es eine Schwachstelle, die wir haben. Wir müssen zugeben, dass

wir es nicht besser machen können. Wir sind auch intensiv bei der Bewertung von Arzneimitteln mit Ihnen im Gespräch. Diese Randomisierung ist oft nicht möglich.

Die Diskussion, die wir hier jetzt haben ist folgende: Wo positionieren wir die allogene Stammzelltransplantation. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen haben wir obendrein das Problem, dass es ein sehr, sehr, sehr heterogenes Patientenkollektiv ist. Wir haben bei den Non-Hodgkin-Lymphomen einmal die T- und B-Non-Hodgkin-Lymphome. Das sind biologisch unterschiedliche Erkrankungen. Hier haben Sie sich jetzt auf die B-Non-Hodgkin-Lymphome fokussiert. Das ist die größere Gruppe. Wir haben aber innerhalb dieser Gruppe Patienten zum Beispiel mit einem folliculären Lymphom, die heute eine normale Lebenserwartung von 15 bis 20 Jahren haben. Dann haben wir Patienten mit einem Burkitt-Lymphom, die eine normale Lebenserwartung von drei Monaten haben. Das ist alles unter B-Non-Hodgkin-Lymphom zusammengefasst. Und so sind auch viele von den Studien.

Dazu kommt noch, wenn wir uns ältere Studien anschauen, dass die in der Histologie nicht alle so durchgeführt wurden, wie wir das heute machen würden. Das heißt, wir reden über andere Klassifikationen als die, die wir in den heutigen Studien haben. Auch das macht die Sache leider nicht einfacher. Deswegen können wir gut nachvollziehen, dass in dem Auftrag, den Sie an das IQWiG gegeben hatten, T- und B-Zell-Lymphome genommen haben und „aggressive“ formuliert haben. Das ist ein großer Überbegriff, mit dem wir gut leben können und auch, dass Sie die Gruppe dieser rezidierten/refraktären Lymphome genommen haben.

Den großen Dissens, den wir bisher in dieser Diskussion hatten, haben wir jetzt nicht mit Ihnen, mit Ihrem Vorschlag, sondern ursprünglich mit dem IQWiG. Der erste IQWiG-Bericht hatte gesagt: Es gibt weder Nutzen noch Schaden. Es wurde im Wesentlichen darauf begründet, dass die Methodik des IQWiG bei nicht-randomisierten Studien verlangt, dass die neue Methode einen dramatischen Effekt liefert. Und als dramatischer Effekt war ein 10-fach besseres Ergebnis, als das, was man sonst erzielen würde, definiert worden.

Wenn wir jetzt bei diesen aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen eine Überlebensrate nach drei bis fünf Jahren von 15 Prozent haben, dann würden wir für den dramatischen Effekt eine Überlebenschance von 150 Prozent durch die allogene Stammzelltransplantation erreichen müssen. Das ist schwierig zu erreichen. Selbst unter christlichen Gesichtspunkten mit Wiederauferstehung oder ewigem Leben ist das schwierig darstellbar. Das heißt, die Klassifikation „dramatischer Effekt“ passt hier nicht, weil unser wichtigster Endpunkt die Langzeitüberlebensrate ist. Es geht nicht darum, eine Remissionsrate von 5 auf 50 Prozent zu steigern. Sondern wir schauen, wer lebt nach drei oder fünf Jahren noch.

Wenn wir eine Basis von 10 oder 15 Prozent haben, und wir erreichen 30 oder 40 Prozent, die als geheilte Patienten überleben, ist das das Doppelte. Das ist für uns dramatisch. Das heißt, in diesem Falle wäre für uns ein dramatischer Effekt schon bei Verdoppelung der Langzeitergebnisse vorhanden. Deswegen haben wir die lange Diskussion mit dem IQWiG, wo wir uns letzten Sommer längere Zeit zusammengesetzt haben.

Wir haben es deshalb sehr begrüßt, dass Sie – vielleicht auch angeregt durch unsere Stellungnahme, die wir Ihnen noch zwischendurch geschickt haben – die jetzige Formulierung so gewählt haben, wie Sie sie gewählt haben. Das heißt, dass im Algorithmus nach der autologen Stammzelltransplantation, die Möglichkeit der allogenen Stammzelltransplantation verfügbar ist, und zwar bei den Patienten, die eine Remission erreicht haben. Das heißt, unser Algorithmus bei den aggressiven Lymphomen sieht so aus: Es gibt eine Primär-Therapie. Das ist heute im Wesentlichen eine auf Antikörper- und Chemotherapie basierte Therapie. Wir würden dann

bei den aggressiven Lymphomen eine aggressive Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation im ersten Rezidiv vorsehen. Dazu gibt es randomisierte Studien. Und die Patienten, die nicht ansprechen, kämen dann für eine allogene Transplantation infrage.

Wie Sie wissen, gibt es auch andere Alternativen. Eine Alternative sind die CAR-T-Zellen. Und es gibt inzwischen bispezifische Antikörper, die fast so teuer sind wie CAR-T-Zellen. Auch die kommen infrage. Aber unser Algorithmus ist so, wie ich ihn gerade beschrieben hatte.

Wenn ich sage eine „Oder“-Funktion – Können wir allogene oder CAR-T-Zellen machen? – dann sind das nicht dieselben Patienten. Die allogene transplantierten Patienten sind vor allem die etwas jüngeren Patienten, weil die allogene Transplantation ein Sterblichkeitsrisiko hat. Das Sterblichkeitsrisiko hat sich in den letzten Jahren gesenkt. Trotzdem müssen wir die Patienten darüber aufklären. Leider besteht ein Risiko, dass man schneller verstorben ist, als wenn es mit dem natürlichen Krankheitsverlauf der Fall gewesen wäre.

In den Kommentaren gibt es noch die Option, ob man das Risiko der Sterblichkeit vielleicht in die Formulierung hineinnehmen sollte. Wir haben uns diesbezüglich eher ein bisschen zurückgehalten. Die Formulierung – ich glaube, sie kam von einer der Bänke – war, dass man nicht nur das Ansprechen auf die Vortherapie nimmt, sondern auch noch, dass der Patient rezidiv/refraktär war und auch ein niedriges Sterblichkeitsrisiko hat.

Es ist schwer zu definieren, was ein niedriges Sterblichkeitsrisiko ist. Wenn man es wirklich definieren würde, dann muss man das Alter miteinbeziehen. Für uns ist allerdings auch folgende Überlegung wesentlich: Wenn ich nach dem Sterblichkeitsrisiko gehen würde, dann müsste ich dem Patienten CAR-T-Zellen geben. In Deutschland sind inzwischen mit den kommerziellen Produkten gut 100 Patienten behandelt worden. Nachdem, was wir wissen, ist ein Patient verstorben. Das heißt, wir haben bei CAR-T-Zellen ein Sterblichkeitsrisiko von unter einem Prozent.

Wenn Sie das Sterblichkeitsrisiko als Definition für allogene Transplantation hineinnehmen, dann wird es eine Gruppe von Patienten geben, wo man sagen wird: Wir sollten lieber CAR-T-Zellen machen. Wir finden es schön, dass die Kassen uns das als Option vorschlagen. Aber ich bin nicht ganz sicher, ob sie das so wollen. Das heißt, wir würden uns lieber an der Krankheitssituation orientieren und nicht das Sterblichkeitsrisiko spezifizieren. – Das war meine, vielleicht etwas zu lange, Kurzzusammenfassung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wunderbar! Vielen Dank, Herr Wörmann. Das war auf keinen Fall zu lang. Es ist in der Tat so: Das waren Schlammschlachten damals am Anfang der Bewertungen der Stammzelltherapie, an die wir uns, glaube ich, alle noch gut erinnern können. – Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Herr Wörmann hat schon sehr viele Aspekte erwähnt. Ich will noch auf eines abheben: Wir bewegen uns in einem Feld, das sich im Moment extrem schnell entwickelt, erfreulicherweise sich schnell entwickelt. Wir haben nicht nur die CAR-T-Zellen, die bispezifischen Antikörper, sondern es kommen auch Immuntoxine hinzu. Das ist eine Situation, in der die Therapiemöglichkeiten für diese Patientengruppe, die wir im Moment haben, heute schon wahrscheinlich anders aussieht als beispielsweise vor vier, fünf Jahren, als die Studie, die hier gerade erwähnt worden ist, die ich damals durchgeführt habe. Wir müssen auch von folgendem ausgehen: Wenn wir heute hier eine Wortfindung vornehmen, sind die Ausgangsvoraussetzungen wahrscheinlich schon in einem oder in zwei Jahren andere.

Das heißt, allzu präzise, allzu feste Wortlegungen, die einengend sind, könnten bereits während der Laufzeit dessen, was Sie jetzt hier beschließen, ganz schnell wieder überholt sein.

Das Beispiel, was Herr Wörmann gerade brachte, ist ein sehr gutes Beispiel. Über die CAR-T-Zelltherapie als eine der wesentlichen Alternativen, wurde auf dem Kongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie, woher ich gestern zurückgekommen bin, berichtet, dass jetzt weltweit etwa über 2 000 Patienten behandelt worden sind. Die Sterblichkeit ist allgemein recht niedrig, wie gerade besprochen. Es ist auch klar, dass die Wirkung gegen das Lymphom, das bekämpft werden soll, begrenzt ist. Etwa zwei Drittel der Patienten erreichen auch mit den teuren, aufwendigen CAR-T-Zellen, allerdings relativ untoxischen CAR-T-Zellen, ihr Ziel nicht und brauchen andere Methoden.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation ist es genau umgekehrt. Die Toxizität ist sehr hoch, aber die Wirkung gegen das Lymphom ist sehr groß. Es ist geradezu umgekehrt verteilt. Am Ende kommt, wenn man die beiden Methoden im Punkt Überleben gegeneinanderhält, fast dasselbe heraus. Etwa um die 30 bis 40 Prozent der Patienten erreichen mit beiden Methoden Langzeitremissionen. Bei der einen Methode, bei der allogenen Transplantation, ist die Toxizität hoch. Aber von den Patienten, die das durchstehen, sind es nicht zwei Drittel, sondern nur ein Drittel, die noch einmal ein Rezidiv erreicht.

Das ist in der klinischen Beratung der Patienten und auch in der wirklichen Entscheidungsfindung für jeden von uns ein riesengroßes Problem. Zumal das Feld sich sehr schnell bewegt und noch andere Dinge hinzukommen. Deswegen wäre mein Vorschlag bei der Beachtung der Dinge, die Formulierungen verhältnismäßig offenzuhalten. Ich bin überzeugt, die allogene Stammzelltransplantation bleibt weiter eine wichtige Option. Eine Sache, die wir damals bei der Beratung der vorliegenden Texte empfohlen haben, ist beispielsweise, dass sie wahrscheinlich auch immer anzuwenden ist, wenn ein Patient nach CAR-T-Zelltherapie wieder progredient ist. Das war ein Vorschlag, den wir gemacht haben, der in den Formulierungsvorschlägen nicht vorgesehen ist. Nach unserem jetzigen Kenntnisstand ist das wahrscheinlich eine der ganz wenigen Möglichkeiten, die die Patienten haben, noch eine Langzeitremission, unter Umständen eine Heilung erreichen zu können.

Das macht auch ein bisschen deutlich, dass allzu enge Festlegungen nicht sehr glücklich sind. Ich glaube, mit dem einem Teil des Vorschlages, den ich gesehen habe, dass es eine Option ist, die man nach stattgefundenener autologer Transplantation anwenden kann, gibt es wohl wenig Dissens in der Szene, dass das vernünftig ist. Ich würde dort an derselben Stelle autologe oder CAR-T-Zelltherapie empfehlen.

An anderer Stelle, wo ich Herrn Wörmann auch recht geben muss, sagt man, es soll bei der allogenen Stammzelltransplantation ein möglichst geringes Sterblichkeitsrisiko durch die Transplantation selber vorliegen. Auch da ist Bewegung im Feld. Wir sehen überall, dass die Toxizitätsraten, die Todesfallraten, auch durch die allogene Stammzelltransplantation abnehmen. Die Spenderverfügbarkeit beträgt heutzutage durch bestimmte neue Methoden bei der Verwendung nicht passender Spender fast 100 Prozent, bei guter Überlebenschance. Also ist auch da Bewegung. Damals, als ich die Studie durchführte, war es fast ein Drittel der Patienten, die behandlungsbezogen verstorben sind. Das wird man heute so wahrscheinlich nicht mehr erleben. Das werden wahrscheinlich weniger sein. In den letzten Analysen, die wir gesehen haben, geht es eher gegen 10, 15 Prozent. Deswegen rate ich auch dazu, diese Einschränkung herauszunehmen, weil man sonst über Dinge Festlegungen trifft, die sich sehr schnell verändern können.

Das wären meine beiden Kommentare. Ansonsten habe ich die beiden Vorschläge nebeneinander gesehen. Ich würde dazu raten, den weniger restriktiven Vorschlag zu nehmen, also die Formulierung zu wählen „bei Versagen von CAR-T-Zellen und autologer Transplantation“.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank auch für die Informationen insbesondere zu den CAR-T-Zellen und den neuen Ergebnissen.

Dann würde ich die Fragerunde eröffnen wollen. – Die Patientenvertretung.

PatV: Ich habe eine Frage zu dem Bereich allogene Transplantation, ohne dass vorher eine autologe Transplantation stattgefunden hat. Darauf sind Sie jetzt nicht so sehr eingegangen. Können Sie dazu auch noch etwas ausführen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Algorithmus haben wir die autologe Stammzelltransplantation vorgesehen, weil es die weniger toxische Methode ist. Das Problem ist – wir haben das auch kurz in unserer Stellungnahme erwähnt –, dass es eine kleine Gruppe von Patienten gibt, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht durchführbar ist, weil wir nicht genug Stammzellen rekrutieren können. Unglücklicherweise passt das leider jetzt gerade. Sie haben wahrscheinlich gehört, dass Plerixafor, eines der Medikamente, das wir dafür brauchen, einen Engpass hat. Es ist bis Anfang nächsten Jahres nicht lieferbar. Das heißt, wenn man so etwas erlebt, dann stehen wir ganz doof da. Das heißt, wir haben Patienten, die wir jetzt nicht transplantieren können, weil wir nicht genug Stammzellen bekommen. Das war auch vorher nicht angekündigt. Das heißt, wir haben eine Phase von ein paar Monaten, wo wir weniger Patienten-Stammzellen transplantieren als wir könnten.

Das ist ein Problem. Das betrifft Sie als Ausschuss nicht persönlich. Trotzdem ist die Realität so, dass es Patienten gibt, bei denen wir nicht genug Stammzellen rekrutieren können. Diese Patienten dürfen nicht ausgeschlossen werden. Das heißt, wenn es Gründe gibt, es nicht zu tun oder es nicht machbar ist, dann muss es möglich sein, sie allogene zu transplantieren, ohne dass sie von dieser kurativen Option ausgeschlossen werden.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Gibt es eine Rückfrage oder ein neues Thema?

PatV: Ich habe eine Rückfrage. Ich meinte jetzt auch die Situation, dass Stammzellen verfügbar sind, aber beispielsweise Hochrisikofaktoren dafürsprechen, dass man vielleicht auch schon in der Linie allogene transplantiert und nicht erst autolog.

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Das ist ein Punkt, mit dem ich mich viele Jahre auseinandergesetzt habe. Der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation wird in diesem ganzen Algorithmus immer weiter abnehmen und nach meinem Dafürhalten wahrscheinlich noch in den nächsten Jahren fast gegen Null gehen.

Die Situation ist so, dass beim gegenwärtigen Patientenspektrum, das so behandelt wird, in der zweiten Therapielinie, nachdem die Ersttherapie versagt hat, mindestens zwei Drittel der Patienten auf eine erste Immunchemotherapie, Rettungstherapie nicht mehr ansprechen. Diese Patienten haben – dazu gibt es ganz gute wissenschaftliche Untersuchungen – mit einer autologen Stammzelltransplantation nur etwa ein Langzeitüberleben zwischen 10 und 15 Prozent. Das heißt, das ist wirklich ein bisschen trostlos. Und in dieser Situation ist es heute so, dass eigentlich die autologe Stammzelltransplantation aus meiner Sicht obsolet ist. Wenn man

folgende Situation hat: Der Patient hat einen ersten Rückfall. Man versucht eine klassische Immunchemotherapie und es erfolgt kein richtiges Ansprechen, was bei etwa zwei Drittel der Patienten der Fall ist, ist aus meiner Sicht die autologe Transplantation sinnlos. Das heißt, wir sind in einer Situation, wo diese Option aus Gründen der Krankheit nicht mehr funktionsfähig ist.

Heutzutage gibt es eigentlich nur zwei Möglichkeiten oder in Zukunft wahrscheinlich drei: Entweder man macht eine allogene Stammzelltransplantation mit etwa 40 Prozent Langzeitüberleben. Oder man macht eine CAR-T-Zelltherapie mit etwa 40 Prozent Langzeitüberleben. Wahrscheinlich gibt es demnächst Therapien, wie erwähnt, mit bispezifischen Antikörpern, vielleicht auch mit Immuntoxin, die nach den Daten, die wir in der letzten Woche gesehen haben, auch bei etwa 40 Prozent Langzeitüberleben liegen.

Was nicht infrage kommt, ist die autologe Stammzelltransplantation für 10 Prozent. Und für diese Option sollten alle Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen. Die Abwägung zwischen diesen Therapiemodalitäten, was ich jetzt eigentlich machen soll – eine allogene Stammzelltransplantation, eine CAR-T-Zelltherapie, eine Therapie mit Immuntoxinen oder zukünftig mit bispezifischen Antikörpern –, ist außerordentlich schwierig. Ich glaube, das lässt sich heute nicht in einem wirklich guten Algorithmus fassen.

Wichtig ist: Die klinischen Entscheider brauchen an der Stelle ein Tumorboard, in dem auch wirklich Leute sitzen, die von den Dingen etwas verstehen. Und sie müssen die Auswahl zwischen diesen Modalitäten treffen können. Ich fand diese Ausnahmeregelung in dem Formulierungsvorschlag, den ich gesehen habe, genau angemessen, dass in solch einer Situation es auch möglich sein muss, rechtssicher und ohne dass man hinterher durch den MDK vom Regress bedroht ist, die Entscheidung zu treffen für die allogene Stammzelltransplantation als eine von drei, vier Modalitäten, die dann anwendbar sind.

Wie gesagt: Das jetzt hier in eine Formulierung zu pressen, was denn nun passieren soll – allogene, CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper – halte ich für völlig unmöglich, weil auch bereits die Entscheidungsgrundlagen in einem Jahr anders aussehen als heute.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Der GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Vielen Dank für die Ausführungen, Herr Glaß. Es ist aber doch derzeit so, dass der Algorithmus, den Herr Wörmann angesprochen hat, gilt. Den bestreiten Sie jetzt ja nicht. Also, dass man zunächst einmal eine autologe Stammzelltransplantation im ersten Rezidiv erwägt.

[Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-KBT): Nein!]

Das hat Herr Wörmann aber gerade so gesagt. Und der Unterschied ist, dass man bei Patientinnen und Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko haben, eine Alternative erwägt, statt der autologen Stammzelltransplantation eine allogene Stammzelltransplantation zu machen.

Ich möchte hier kein Statement abgeben, sondern ich habe eine Frage zur Entscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie. Ich rede jetzt nicht von der Zukunft, wo es irgendwann einmal vielleicht andere Algorithmen gibt, sondern jetzigen Stand. Erwägt man als Behandler mit seinem Patienten eine CAR-T-Zelltherapie bei einem erhöhten Rezidivrisiko oder tatsächlich schon bei der Frage: Machen wir jetzt eine autologe oder stattdessen eine CAR-T-Zelltherapie? Das ist aus unserer Sicht eine entscheidende Frage.

Wir haben Sie, Ihre Stellungnahme und auch das, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, so verstanden, dass die Entscheidung, ob man eine CAR-T-Zelltherapie oder eine allogene anstelle einer autologen Stammzelltransplantation macht, relativ früh im Behandlungskontext bei den Patientinnen und Patienten getroffen wird, die ein erhöhtes Rezidivrisiko haben. Würden Sie das bejahen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich mit mehr als Ja und Nein antworten?

(Heiterkeit.)

Leider ist es nicht so schematisch. Vielleicht ist es eben deutlich geworden, indem was Herr Glaß und ich ausgeführt haben. In dem Algorithmus für das diffus großzellige B-Zell-Lymphom, eines der aggressiven Lymphome, haben wir an erster Stelle die autologe Transplantation stehen.

Jetzt gehört aber zu den aggressiven eine weitere Gruppe von B-Zell-Lymphomen: Unter anderem das Mantelzell-Lymphom mit längerem Verlauf und schlechter Knochenmarkreserve und das transformierte follikuläre Lymphom, das zunehmend an Bedeutung gewinnt. Das heißt, wir können nicht so einfach sagen, dass in allen diesen Indikationen die autologe Stammzelltransplantation an erster Stelle steht. Das ist so. Tut mir leid, wenn es jetzt etwas komplizierter wird. Das heißt, wenn Sie formal nach unseren Algorithmen gehen würden, dann würden wir sagen, dass das die Gruppe von Patienten ist, bei denen entweder die autologe Stammzelltransplantation nicht möglich oder nicht indiziert ist. Sondern es gibt eine Gruppe, bei denen es nicht mehr indiziert ist. Das ist das, was Herr Glaß sagte.

Wir gehen davon aus, dass diese Gruppe größer wird. Jetzt können Sie natürlich sagen: Wir können uns in einem Jahr noch einmal die Daten anschauen. Ich habe in der Zeitung gelesen, dass der G-BA sich eher beeilen sollte. Deswegen weiß ich nicht, ob Sie jedes Jahr das Thema wieder aufgreifen wollen. Aber das müssen Sie wahrscheinlich intern diskutieren.

Von unserer Seite, aus der fachlicher Sicht, ist die Heterogenität der B-Zell-Lymphome so, dass wir nicht für alle unterschreiben können, dass die autologe Stammzelltransplantation bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen die bessere ist.

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Ich habe noch eine Ergänzung. Dasselbe gilt, wenn man so will, auch für das diffus großzellige B-Zell-Lymphom. Ich selber war vor Jahren an einer großen Studie zur autologen Stammzelltransplantation beteiligt. Das war die sogenannte CORAL-Studie. Wir haben damals in einer größer angelegten Studie international die Ergebnisse der klassischen autologen Stammzelltransplantation nach Salvage-Therapie, bei diffus großzelligen B-Zell-Lymphomen und anderen B-Zell-Lymphomen untersucht. Das Ergebnis war, dass etwa die Hälfte der Patienten, nämlich diejenigen, die auf eine initiale der autologen Transplantation vorgeschaltete Salvage-Therapie nicht ansprachen, hinterher ganz schlechte Überlebenschancen hatten. Für diese Patienten, die man refraktäre Patienten nennt, halten wir heute die autologe Stammzelltransplantation nicht mehr für indiziert. Das ist keine ganz kleine Gruppe. Für etwa die Hälfte der Patienten, stellt dies keine gute Möglichkeit dar.

Diese Patienten hatten in der Vergangenheit ganz schlechte Karten. Dazu gibt es mehrere Untersuchungen. Wie vorhin schon erwähnt, erreichen Patienten, die Chemotherapie-refraktär geworden sind, langfristig, bevor die neuen Methoden kamen, ein Überleben von etwa 10 Prozent. Sodass man die Stellung der autologen Stammzelltransplantation als erste Rezidivtherapie-Möglichkeit für einen größeren Teil der Patienten infrage stellen muss. Deswegen ist die

Öffnungsklausel „außer bei erhöhtem Rezidivrisiko“ für nicht wenige Patienten relevant, sondern ist eigentlich fast für die Hälfte der Patienten in der zweiten Therapielinie wirklich wichtig. Allogene Transplantation ist nicht mehr das einzige, was anstelle der autologen Transplantation treten wird, sondern in Zukunft CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper und andere Dinge. So ist eigentlich der Stand. Das ist in unserem Algorithmus so nicht sichtbar.

Ich glaube, dass man an dieser Stelle auch kurzfristig einer Revision bedarf. Und zwar deswegen, weil jetzt ganz viele neue Methoden langsam anfangen im großen Umfang Daten zu generieren. Die Therapiestudien, die direkt die autologe Stammzelltransplantation in der zweiten Therapielinie vergleichen mit den CAR-T-Zellen, haben zum Teil fertig rekrutiert oder rekrutieren im nächsten Jahr fertig und werden bereits Anfang übernächsten Jahres wahrscheinlich ausgewertet sein. Dann haben wir noch einmal wieder eine ganz andere Datenlage. Deswegen ist diese Öffnungsklausel aus meiner Sicht im Moment von entscheidender Bedeutung. Nur das macht den Beschluss, den Sie jetzt fassen werden, zukunftssicher. Sonst ist das schon Anfang 2021 aller Wahrscheinlichkeit Makulatur.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Eine Nachfrage vom GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe eine Nachfrage zu dem Begriff therapierefraktär. Ich habe es so verstanden, dass therapierefraktäre Patientinnen und Patienten auch nicht allogene transplantiert werden. Oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, so haben wir es festgelegt. Es muss ein Ansprechen auf die Therapie vorhanden sein, weil das Maß der Tumorlast vor der Transplantation entscheidend ist für die Prognose nach der Transplantation.

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Ich möchte auch noch einen Kommentar dazu abgeben. Dieser Begriff therapierefraktär ist wirklich einer der schwierigsten, den wir sowohl in der wissenschaftlichen Bewertung unserer Studien als auch in der klinischen Entscheidungsfindung haben. Es macht immer den Eindruck, als wäre das eine binäre Angelegenheit. Aber das ist es selbstverständlich nicht. Das ist natürlich ein ganzes Spektrum von „geht gar nicht; passiert überhaupt nichts; Tumor wächst unter der laufenden Therapie weiter“ bis „es ist schon was passiert, aber so richtig zufrieden kann man damit nicht sein“. Deswegen kommt es sowohl bei der Bewertung von klinischen Studien als auch im klinischen Alltag wirklich darauf an, etwas differenzierte Bewertungen vorzunehmen. Und es gibt Situationen mit Patienten, die ein gewisses minimales Ansprechen haben, aber keine echte Remission erreicht haben. Das sind Patienten, die von einer autologen Transplantation gewiss nicht mit Langzeitremissionsraten von deutlich unter 10 Prozent ansprechen, aber mit allogener Transplantation unter Umständen noch 30 Prozent erreichen können und mit CAR-T-Zellen vielleicht noch einmal etwas mehr. Das ist also außerordentlich schwierig.

In diesem Jahr haben wir auch wieder gelernt, dass auch die CAR-T-Zellen ganz stark in ihrer Wirksamkeit davon abhängen, mit wie viel residuellem Tumolvolumen die Patienten in die CAR-T-Zelltherapie hineingehen. Die Patienten, die sehr viel Tumolvolumen haben, sprechen auch deutlich schlechter an, als diejenigen, die ein ganz gutes haben. Wie das jeweils in dem Vergleich der verschiedenen Therapiemöglichkeiten ist, also was dann die Voraussetzungen sind, damit CAR-T-Zellen, bispezifische Antikörper oder allogene Transplantationen noch funktionieren, wissen wir noch nicht so ganz genau. Das wird sich auch in den nächsten ein bis vier Jahren herausstellen. Das ist wirklich ein schwieriges Ding. Die Dinge auf so ganz

einfache Begriffe wie binär 0 und 1 zurückzudrehen, ist in der klinischen Wirklichkeit nicht möglich. Das ist auch ein weiteres Plädoyer dafür, an der Stelle keine allzu festen Formulierungen zu wählen, weil das wirklich alles im Fluss ist.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann bitte die DKG.

DKG: Auch, wenn Sie für mich die Frage eigentlich schon beantwortet haben, möchte ich doch noch einmal eine klare Frage stellen. Wir sagen, dass der Nutzen belegt ist oder dass wir das zukünftig auch so wollen, dass das Patienten sind, die vorher eine autologe Stammzelltransplantation hatten oder eine Hochrisikokonstellation aufweisen. Dass sie eine Hochrisikokonstellation aufweisen, ist eine Öffnung, die wir bewusst so gewählt haben, auch in Anbetracht der Argumente, die Sie vorhin schon angeführt haben.

Gibt es aus Ihrer Sicht, wenn Sie sich diese beiden Aspekte zusammen anschauen, Patienten, die durch dieses Raster fallen würden und eine allogene Stammzelltransplantation nicht bekommen könnten, wenn wir den Beschluss so fassen, wie wir ihn angedacht haben?

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Das ist eine klare Frage. Darauf brauchen wir eine klare Antwort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Formulierung ist gut, und wir sehen dort keine Lücke.

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Mit der Formulierung können wir sehr gut leben. Nur die CAR-T-Zellen ...

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Nicht verwirren jetzt!

(Heiterkeit.)

– Die DKG, bitte.

DKG: Herr Glaß, ich muss noch einmal auf diese CAR-T-Therapie zurückkommen, weil Sie das sehr oft betonen. Das sind doch aber aus unserer Sicht die Patienten, die trotzdem vorher eventuell eine autologe Stammzelltransplantation hatten oder eine Hochrisikokonstellation aufweisen?

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Die Formulierung ist, wenn man sie entsprechend richtig interpretiert, völlig hinreichend. Wir sind ganz zufrieden damit. Ich glaube, es gibt alle Möglichkeiten, in Zukunft eine sinnvolle Therapie machen zu können.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Wie schön! Wunderbar! – Die Patientenvertretung, bitte.

PatV: Das wäre auch meine Nachfrage gewesen. Das ist ein wichtiger Punkt. Sie würden also diese Patienten auch als Hochrisikopatienten einstufen? Oder gäbe es dazu auch noch Ausnahmen?

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Nein. Ich denke, dafür gibt es keine Ausnahmen. Es ist schon richtig, dass ein Patient, der nach CAR-T-Zelltherapie ohne vorangegangener autologer Transplantation – was es Zukunft geben wird – ein Rezidiv hat, immer ein Hochrisikopatient ist. Insofern ist die Formulierung, die Sie jetzt gefunden haben, anwendbar.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Das ist eine gute Nachricht für uns. Wunderbar! Gibt es weitere Fragen? – Die Patientenvertretung.

PatV: Ich habe nur eine kleine Rückfrage zu dem Begriff therapierefraktär. Es ist verstanden worden, dass es offenbar schwierig ist, das zu definieren. Ist es richtig, dass auch das metabolische Ansprechen in der Definition eine Rolle spielt, sprich: die Untersuchung per PET?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bedanke mich sehr herzlich für die Steilvorlage. Wir würden es begrüßen, wenn PET für die Entscheidungsfindung zur Verfügung stehen würde. Da das bisher nicht automatisch so ist, haben wir uns natürlich nicht getraut, es auch in unserer Stellungnahme zu erwähnen.

Es gab jetzt eine große Studie, die beim EF vorgestellt wurde, die zeigt, wie wichtig das PET-Ansprechen ist. Das ist absolut analog zum Hodgkin-Lymphom. Insofern ist das ein relevantes Thema. Aber wir könnten diejenigen, die im PET noch metabolisch aktiv sind, unter den Risikopatienten gut zusammenfassen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Das ist auch eine gute Nachricht. Vielen Dank. – Die Patientenvertretung, bitte.

PatV: Ich habe eine Rückfrage dazu. Ich kenne ja die Probleme um die PET mit der Kostenerstattung. Aber in der klinischen Praxis würde man das schon so machen. Weil, man macht es ja sicherlich stationär, und da ist es ja möglich.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau so ist es in der Charité. Wir nehmen die Patienten für einen Tag auf. Für das PET müssen wir das leider machen – die Kassen müssen jetzt weghören – und danach bleiben sie natürlich stationär. Das PET wird stationär gemacht. Es ist durchaus Teil unseres Assessment.

PatV: Genau darauf wollte ich hinaus. Also das ist klinische Praxis, und es ist auch wichtig. Man würde einen Patienten, der metabolisch noch aktive Erkrankungen hat, also PET positiv ist, nicht allogent transplantieren, aber sehr wohl einen, der ... – Ich sehe schon Kopfschütteln; also auch das ist nicht so einfach?

Herr Prof. Dr. Glaß (DGA-KBT): Der Patient, der keine metabolische Vollremission hat, wird nicht autolog transplantiert. Das ist der Punkt. Aber allogene Stammzelltransplantation oder CAR-T-Zellen sind noch eine Option. Es ist tatsächlich so: Es ist gerade beim rezidierten aggressiven Lymphom ohne Verwendung des PETs keine vernünftige klinische Entscheidungsfindung möglich. Das wird weltweit so gemacht. Wir machen es in meiner Klinik genauso wie an der Charité: Wir finden dann irgendwelche Wege, diesen Patienten ein PET-CT zukommen zu lassen. Im Zweifelsfall – da muss jetzt mein Geschäftsführer weghören – machen wir es auf Kosten des Hauses. Es geht nicht anders. Es ist meines Erachtens zum Response Assessment fast kunstfehlerhaft. Speziell in dieser Situation, wo man zwischen schwierigen Möglichkeiten wie autolog, allogent, CAR-T-Zellen entscheiden muss, ist es der entscheidende Wegweiser.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Wir können natürlich nicht die Schränke in allen Zimmern gleichzeitig aufräumen. Also, vor diesem Hintergrund bedanke ich mich jetzt erst einmal ganz herzlich. Gibt es weitere Nachfragen? Wenn das nicht der Fall ist: Vielen, vielen

Dank. Vielen Dank auch, dass Sie direkt vom Kongress hierhergekommen sind. Das wissen wir sehr zu schätzen.

Schluss der Anhörung: 11:58 Uhr

9. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin

TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 17. März 2020

AZ 213 - 21432 - 34

vorab per Fax: 030 - 275838105

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 16. Januar 2020
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:**

Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 16. Januar 2020 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz