

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

**Dokumentation der Anhörung zum  
Vorbericht**

Auftrag: N17-02  
Version: 1.0  
Stand: 26.03.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

16.03.2017

**Interne Auftragsnummer:**

N17-02

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>6</b>
<b>3.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>6</b>
3.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	7
3.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Unveröffentlichte Studienergebnisse (DSHNHL-R3- und AATT-Studie) .....	8
3.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Wesentliche Confounder / Vergleich von Patienten mit Stammzelltransplantation gegenüber denen mit schicksalhafterem Verlauf ....	15
3.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Patientenrelevante Endpunkte (Langzeitüberlebensrate, Lebensqualität).....	31
3.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes .....	37
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>	<b>40</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMG	Arzneimittelgesetz
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD19	Cluster of Differentation 19 (ein B-Lymphozytenantigen)
COX	COX-Regression
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
DSMB	Data Safety Monitoring Boards
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLA	German Lymphoma Alliance
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt (Spender-gegen-Lymphom-Effekt)
IIT	Investigator initiated Trial
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PTCL	peripheres T-Zell-Lymphom
PR	partielle Remission
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TOP	Tagesordnungspunkt
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 17.07.2018 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 10.07.2018 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.08.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 06.09.2018 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 3.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## 2 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### 2.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Acikgöz, Özlem; Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Klammt, Sebastian; Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Dreger, Peter; German Lymphoma Alliance	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Kröger, Nicolaus; Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Wörmann, Bernhard; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Heyll, Axel; Kompetenz Centrum Onkologie, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hilgenfeld, Eva; Kompetenz Centrum Onkologie, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein
Zimmer, Barbara; Kompetenz Centrum Onkologie, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

### 2.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Günther, Andreas	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

### 2.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Burkhardt, Birgit	nein	ja	nein	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?

### 3 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

#### 3.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Acikgöz, Özlem	Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
Burkhardt, Birgit	Uniklinikum Münster
Dreger, Peter	German Lymphoma Alliance (GLA)
Günther, Andreas	Privat
Heyll, Axel	Kompetenz Centrum Onkologie, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein (MDK)
Klammt, Sebastian	Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)
Kröger, Nicolaus	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT)
Lange, Stefan	IQWiG (Moderation)
Rörtgen, Thilo	Protokollant; Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Rummer, Anne	IQWiG
Rüttgers, Daniela	IQWiG
Sauerland, Stefan	IQWiG
Sieben, Wiebke	IQWiG
Steinzen, Andrea	IQWiG
Wörmann, Bernhard	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

#### 3.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	Unveröffentlichte Studienergebnisse (DSHNHL-R3- und AATT-Studie)
<b>TOP 2</b>	Wesentliche Confounder / Vergleich von Patienten mit Stammzelltransplantation gegenüber denen mit schicksalhaftem Verlauf
<b>TOP 3</b>	Patientenrelevante Endpunkte (Langzeitüberlebensraten, Lebensqualität)
<b>TOP 4</b>	Verschiedenes

#### 3.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 06.09.2018, 13:00 bis 15:00 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Stefan Lange

### 3.3.1 Begrüßung und Einleitung

**Moderator Stefan Lange:** Guten Tag. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Für diejenigen, die mich nicht kennen, stelle ich mich kurz vor: Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Institutsleiter des IQWiG, jetzt schon seit vielen Jahren, und werde heute diese wissenschaftliche Erörterung moderieren.

Zu Beginn will ich einige Formalia klären; das müssen wir immer machen. Zunächst bedanke ich mich, dass Sie erstens Ihre Stellungnahmen abgegeben haben, die uns immer helfen, und zweitens den Weg hierher gefunden haben, um für uns unklare Punkte zu besprechen.

Diese unklaren Punkte haben wir in die leider recht kurzfristig verschickte Tagesordnung umgesetzt. Da finden Sie aber auch einen TOP „Verschiedenes“. Jetzt komme ich schon zu den Formalia. Wenn Sie irgendetwas haben, was Sie auf der Tagesordnung nicht wiederfinden, aber für ganz wichtig erachten, um hier angesprochen zu werden, dann können Sie das gerne unter dem TOP „Verschiedenes“ machen.

Die wichtigste Formalie ist, dass dieses Gespräch sowohl elektronisch aufgezeichnet als auch durch einen Protokollanten stenografiert wird mit dem Ziel, ein Wortprotokoll zu erstellen. Darüber sind Sie vorher informiert worden und haben entweder explizit oder jedenfalls durch Ihre Teilnahme Ihr Einverständnis gegeben. Wenn sich das geändert haben sollte, also wenn Sie das nicht möchten, dann können Sie leider nicht teilnehmen. Deswegen muss ich immer am Anfang fragen, ob irgendjemand seine Ansicht dazu geändert hat. Ich gucke in die Runde. Das ist nicht der Fall.

Dann eine technische Formalie: Wir bitten, immer das Mikro zu benutzen wegen der Aufnahme, auch wenn wir eine relativ kleine Runde sind - wir, glaube ich, bräuchten das eigentlich nicht in diesem Kreis -, und immer den Nachnamen Ihrer Äußerung voranzustellen. Es ist dann für den Protokollanten einfacher, das alles hinterher zuzuordnen, auch wenn wir eine relativ kleine Gruppe sind.

Letzte Formalie, die wir immer sagen, ist, dass wir im Rahmen dieser Erörterung – ich glaube, das spielt heute und spielte auch in den letzten Jahren keine Rolle mehr, weil sich das eingespielt hat – nicht über die Grundsätze reden, was die Aufgabe des Instituts ist, die Aufgabe des G-BA ist, wie das Zusammenspiel zwischen Institut und G-BA ist. Auch über unsere grundlegende Methodik der Anwendung der evidenzbasierten Medizin wollen wir hier nicht sprechen.

Das war das Wichtigste.

Wir haben hier unsere berühmte Frontenbildung, auf der einen Seite die Stellungnehmenden, auf der anderen Seite unserer Projektgruppe, die sich wie üblich aus denjenigen zusammensetzt, die die Arbeit unmittelbar machen, den Mentorinnen und Mentoren, der Biometrie und externen Sachverständigen, die uns bei diesem Projekt unterstützt haben.

Gibt es von Ihrer Seite Fragen zum Ablauf? - Herr Heyll.

**Axel Heyll:** Ich habe eine Frage zum Ablauf. Ist 16:00 Uhr Ende okay? Ich persönlich müsste jedenfalls dann weg, aber, ich glaube, auch andere Kollegen haben Verbindungen, die sie erreichen müssen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Heyll, wir haben die Sitzung bis 15:00 Uhr angesetzt. Insofern bin ich sehr optimistisch, dass wir bis spätestens 16:00 Uhr fertig sein werden.

Andere Fragen? – Das ist nicht der Fall.

Dann werden wir das jetzt so machen, dass wir zunächst einmal in die TOPs einführen, also kurz stichwortartig sagen, worum es geht, und unsere Frage dazu formulieren. Dann bitten wir Sie, möglichst unsere Frage oder Fragen zu beantworten und gegebenenfalls sich weiter darüber auszutauschen.

Dann steigen wir jetzt in die Tagesordnung ein, und zwar mit

### **3.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Unveröffentlichte Studienergebnisse (DSHNHL-R3- und AATT-Studie)**

**Daniela Rüttgers:** Vielen Dank, Herr Lange, für die einführenden Worte. Auch noch einmal von mir ein herzliches Willkommen im Institut.

Wie Herr Lange schon sagte, bezieht sich TOP 1 auf unveröffentlichte Studienergebnisse. Wir wurden von zwei Stellungnehmenden darauf hingewiesen, dass in der Auswertung zu unserem Vorbericht Studien zur DSHNHL-R3- und zur AATT-Studie der Deutschen Studiengruppe für Hochmaligne Lymphome, der DSHNHL, hätten herangezogen werden sollen. Die in Vollpublikationen veröffentlichten Ergebnisse der DSHNHL-R3-Studie konnten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Und zur AATT-Studie konnte lediglich ein Abstract identifiziert werden. Aus diesem Grund wurden zu beiden Studien unveröffentlichte Daten angefragt, die wir leider nicht zur Verfügung gestellt bekommen haben. Daher freuen wir uns, dass auch Vertreter der Fachgesellschaften zu dieser Erörterung gekommen sind, um uns zu helfen, und wir möchten Sie fragen, ob Sie uns die unveröffentlichten Daten für diese beiden Studien zur Verfügung stellen können.

**Moderator Stefan Lange:** Bitte, Herr Dreger, wenn Sie etwas dazu sagen können, gerne.

**Peter Dreger:** Ich versuche es. Was die AATT-Studie angeht, die ist noch nicht fertig ausgewertet. Das hat mir zumindest Herr Schmitz erzählt, der ja der Studienleiter ist. Es wird erst zum Herbst fertiggestellt. Bis dahin ist über den Abstract oder über die dahinter stehenden Daten, die aber nur einer Zwischenauswertung entsprechen, hinaus nichts zu erwarten.

Was die DSHNHL-R3-Studie angeht, wäre meine Frage: Mir ist jetzt nicht ganz klar geworden, warum sie in der publizierten Form nicht berücksichtigt werden konnte. Was den Vorgang des

Anforderns von Daten angeht, da bin ich leider der falsche Adressat. Ich vertrete zwar die GLA, in der jetzt die DSHNHL aufgegangen ist. In Unkenntnis dieser Frage hatte ich jetzt aber keine Gelegenheit, mich über diesen Vorgang vorher zu informieren. Ich meine, die verschickte Agenda sah noch ein bisschen anders aus. Kann das sein?

**Andrea Steinzen:** Ich versuche mal, zu antworten. Sie haben gefragt, warum wir die publizierten Daten nicht nutzen konnten. Das lag unter anderem daran, dass wir vier Berichtsfragestellungen hatten, zwei zu B-NHL, zwei zu T-NHL, das heißt nicht NHL gesamt. Die publizierten Daten in der Glaß-Publikation umfassen beide Subentitäten. Die Daten wurden einfach nicht so in dieser Publikation berichtet - Herr Glaß konnte nicht wissen, dass das IQWiG das irgendwann mal so braucht -, dass wir sie einer Fragestellung hätten zuordnen können.

**Axel Heyll:** Dieses Problem ist von Anfang an bekannt gewesen. Wir hatten ja in der AG Stammzelltransplantation des Gemeinsamen Bundesausschusses mit zwei Vertretern von Ihnen gesprochen. Ich meine, Herr Sauerland wäre dabei gewesen; ich erinnere mich nicht mehr 100%ig. Es kann auch sein, dass es jemand anderes war. Ich habe ein schlechtes Personengedächtnis. Auf jeden Fall war klar, dass ohne eine Kooperation mit der DSHNHL ein vernünftiger Bericht nicht erstellt werden kann, auch weil es ja so ist, dass in diese ... Wir hatten ja gesagt, die erfassten Entitäten sollten sich an den Einschlusskriterien der DSHNHL-R3-Studie orientieren, sodass schon vor diesem Hintergrund klar war, dass es eine Summe von häufigeren und weniger häufigeren Lymphomentitäten ist, sodass, wenn man das auseinanderdröseln möchte nach B- und T-Zell-Lymphomen, eben eine Kooperation mit der DSHNHL notwendig ist.

Das Gleiche gilt für die AATT-Studie. Wenn Sie jetzt sagen, die ist noch nicht ausreichend ausgewertet, also im Hinblick auf ihre Nachbeobachtung, hätte man die Frage dann natürlich aussetzen können und dann eben nachgelagert im Herbst oder wann besprechen können.

Ich denke, das ist auch in meinen Augen ein bisschen der Kardinalfehler. Die DSHNHL-R3-Studie war eigentlich die, die uns überhaupt veranlasst hatte, diesen Punkt zur Beratung vorzulegen, weil diese Ergebnisse zumindest in meinen Augen – ich denke, viele Kollegen werden das ähnlich sehen – sehr günstig waren, gerade in Untergruppen von Patienten, die bisher sonst eigentlich kaum eine kurative Chance hatten. Das betrifft zum Beispiel solche mit einem Frührezidiv, innerhalb von zwölf Monaten eine autologe Stammzelltransplantation, oder solche, die nicht auf Chemotherapie ansprachen. Das sind Patienten, denen hatte man bisher eigentlich nicht kurativ helfen können. Da zeigten sich doch auf erstaunlich hohem Plateau Langzeitergebnisse in der Größenordnung von 30 % nach fünf Jahren. Deshalb ist mir klar, dass, wenn Sie diese Studie nicht berücksichtigt haben aus diesen rein formalen Gründen, es auch nicht zu einer Aussage oder Auswertung kommen konnte in dem Sinne, wie wir uns das vorgestellt hatten.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Heyll, nur um es zu präzisieren: Sie sprachen von „Kardinalfehler“ und „formalen Gründen“. Sorry, wir haben angefragt. Wir wollten die

Kooperation. Wenn wir keine Antwort bekommen, was sollen wir denn tun? Sollen wir dorthin fahren?

**Axel Heyll:** Herr Lange, das kann in meinen Augen nicht sein, dass zwei Institutionen wie das IQWiG und die DSHNHL, die ja beide sich dem Patientenwohl verpflichtet fühlen und auf ihre Fahnen geschrieben haben, Standards in der Patientenversorgung zu definieren, nicht in der Lage sind, zu kooperieren. Ich kann jetzt nicht sagen, mit wem Sie da Kontakt aufgenommen haben und wie Sie das gemacht haben. Natürlich ist es auch tragisch, dass Herr Pfreundschuh verstorben ist, aber wenn Sie Herrn Norbert Schmitz oder so angerufen hätten, ich kann mir nicht vorstellen, dass der kategorisch abgelehnt und gesagt hätte, mit dem IQWiG arbeite ich nicht zusammen. Wenn das so sein sollte, wäre das in meinen Augen ein wirklich schwer akzeptabler Zustand. Wie sollen wir denn im Gemeinsamen Bundesausschuss versorgungsrelevante Standards definieren, wenn eine solche Kooperation nicht möglich ist?

**Moderator Stefan Lange:** Herr Heyll, Sie richten – Frau Steinzen kann vielleicht gleich dazu noch etwas sagen – ein bisschen den Vorwurf an uns.

**Axel Heyll:** Nein.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, dann habe ich das vielleicht falsch verstanden.

**Andrea Steinzen:** Ich möchte auch ergänzen: Wir haben es versucht, wir haben es mehrfach versucht. In diesem Projekt ist es uns nicht geglückt. Wir sehen die Studie auch als sehr wichtig an. Alles falsch machen können wir nicht bei unseren Nachfragen. Ich kann mich noch an das Hodgkin-Projekt erinnern, wo eine Kooperation mit einer amerikanischen Forschergruppe möglich war, die uns Rohdaten zur Verfügung gestellt haben. Auf Basis dieser Daten konnten wir Auswertungen vornehmen. Mehr als nachfragen können wir nicht machen. Wenn ich mich recht erinnere, gingen die Nachfragen an mehrere Personen. Es waren viele Personen in dem E-Mail-Verteiler. Auf kleine Anfragen haben wir Antworten bekommen, also zu Detailfragen, ob sich die Kollektive bei Dietrich 2011 und Dietrich 2014 überschneiden, aber zu dieser Studie gab es schlichtweg keine Antworten oder keine Daten, die wir hätten auswerten können.

Der andere Punkt, den ich noch ansprechen wollte, ist: Sie verwiesen auf die Subentitäten aus der DSHNHL-R3-Studie. An denen haben wir uns durch den ganzen Bericht lang orientiert, also wir haben explizit immer genau die Aufzählungen aus der DSHNHL-Studie herangezogen, um genau diese Subentitäten im Bericht darzustellen, was wir getan haben. Zu vielen Subentitäten konnten wir leider einfach sagen: Es gibt keine Daten. Aber sie sind zum Beispiel in der Landkarte der Beleglage alle angeführt, ich meine sogar fast in der Reihenfolge wie im DSHNHL-R3-Protokoll.

**Özlem Acikgöz:** Was aus unserer Sicht zu kurzgegriffen ist, ist diese Studie mit dem Ausschlussgrund, nicht E1 zu nennen, dann in einem kurzen Satz zu erwähnen, es gab eine Autoren- oder eine Studiengruppenanfrage. Zu der wurde sich nicht geäußert. Damit haben Sie das Thema der DSHNHL-Studie in diesem Bericht beendet. Das ist natürlich für uns, wenn wir

in der Konkretisierung gerade diese Population als relevant ansehen, sehr überraschend gewesen, dass, wie Herr Heyll es auch gesagt hat, wir das Ihnen in der Konkretisierung wirklich teilweise persönlich mitgeteilt haben und die nur ganz kurz erwähnt und gesagt wird, es ging nicht. Was natürlich auch immer eine Möglichkeit sein könnte – ich möchte Ihnen nicht in Ihre Arbeit hineinreden –, ist: Es gibt ja auch die Möglichkeit, an den G-BA heranzutreten. Ich muss sagen, wir haben gerade mit deutschen Studiengruppen im G-BA gute Erfahrungen gemacht und öfters Anfragen beantwortet bekommen. Insofern hätte es auch die Möglichkeit gegeben, gerade wenn der G-BA in der Konkretisierung so stark auf eine Studie abzielt.

**Peter Dreger:** Ich möchte etwas zur Deeskalation sagen. Letztlich sind ja die Ergebnisse der DSHNHL-R3 nicht besser oder schlechter als andere von der Qualität her nicht so guten. Es ist ja eine prospektive Studie, die auch den Anspruch hat, ein bisschen Intent to treat mit zu berücksichtigen. Das haben die reinen Transplantregisterstudien natürlich nicht. Aber grundsätzlich entitätenweise weichen ja die Ergebnisse zum Beispiel der Van-Kampen-Studie nicht so sehr ab von der DSHNHL-R3-Studie, wie sie publiziert sind. Insofern mag das jetzt für das Ergebnis oder für die Schlussfolgerung, zu denen Sie gekommen sind, gar nicht eine so große Rolle gespielt haben.

Kleine Fußnote: Dietrich gehört nicht zum Dunstkreis der DSHNHL, sondern der hat über die EBMT zum Mantelzelllymphom publiziert. Insofern kann er nicht repräsentativ sein für den Kontakt zur DSHNHL. Da muss es irgendwie ein Problem gegeben haben, das ich, wie gesagt, hier nicht näher erläutern kann, aber das ich für behebbar halte.

**Bernhard Wörmann:** Der inhaltliche Punkt ist wichtig. Der Versorgungskontext dieser Studie ist wichtig, auch im Vergleich zum - in Anführungsstrichen: natürlichen - Verlauf. Herr Heyll hat schon gesagt: Das wichtige Thema heute für die Indikation zur allogenen Transplantation ist die Refraktärität. Sie haben ja in dem natürlichen Verlauf in der Arbeit aus Dänemark zum Beispiel relativ benigne Verläufe mit drin, die dieses Kriterium zum Beispiel nicht haben. Aber wenn man das miteinander vergleichen würde, ist es, glaube ich, wirklich schwierig, die Daten aus Deutschland so zu nehmen, dass sie dem hiesigen Versorgungskontext und der jetzigen Indikation für allogene Transplantationen entsprechen.

Sollen wir den Kontakt zu Herrn Glaß herstellen? Er ist jetzt in Berlin. So weit ist das von uns nicht entfernt.

**Daniela Rüttgers:** Wir haben selber E-Mails mit Herrn Glaß ausgetauscht, der, wie gesagt, andere Anfragen beantwortet hat, aber explizit zu diesen beiden Studien nicht. Wenn Sie Ihrerseits Kontakt aufnehmen und das noch einmal vermitteln, dann würden wir das grundsätzlich begrüßen.

**Bernhard Wörmann:** Dann machen wir das so.

**Moderator Stefan Lange:** Eine Eskalation sehe ich noch nicht so richtig. Ich verstehe natürlich Ihre Irritation. Ich muss ganz offen gestehen: Die Irritation ist auch bei uns. Es ist nicht unser

erster Bericht zur Stammzelltransplantation. Es ist nicht unser erster Kontakt zu Fachgesellschaften, zu Studienautoren, auch über Stammzelltransplantation hinaus. Interessanterweise - Frau Steinzen hat es gerade gesagt - geht das mit Menschen aus dem Ausland völlig unkompliziert. Wir sind schon ein bisschen irritiert, wenn wir gar keine Antwort auf solche Anfragen bekommen. Wir haben das in der Vergangenheit ähnlich erlebt. Bei multiplen Myelomen sind Studiendaten immer noch nicht veröffentlicht, obwohl wir sie angefragt haben. Wir sind praktisch ignoriert worden. Dass hier in diesem Land relevante Fachgesellschaften, Vertreter von relevanten Fachgesellschaften, Vertreter von relevanten Studien nicht wissen, was das IQWiG macht, was seine Aufgabe ist und dass gerade dieser Auftrag an uns herangetragen worden ist, kann ich mir - ehrlich gesagt - jedenfalls in dieser Menge nicht wirklich vorstellen. Wir müssen dann mal überlegen und gemeinsam gucken. Vielen Dank, Herr Wörmann, für Ihr Angebot, den Kontakt noch mal herzustellen, und Herr Dreger, der gerade gesagt hat, vielleicht sind die Daten im Herbst – jetzt haben wir schon fast Herbst – ausgewertet. Da müssen wir gemeinsam mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss überlegen, wie wir das jetzt sozusagen in die Abarbeitung auch von zeitlichen Fristen hinbekommen. Das ist jetzt halt ein gewisses Problem, aber das lässt sich sicher lösen. Zunächst einmal vielen Dank, Herr Wörmann.

**Axel Heyll:** Zunächst möchte ich sagen, um das klarzustellen: Es ging mir hier nicht um einen Vorwurf gegen das IQWiG, sondern ich finde es einfach schade, dass es nicht zusammengekommen ist. Ich habe genau wie Frau Acikgöz die Vorstellung gehabt, dass, bevor man sehr viel Energie in einen solchen Bericht investiert, eine Rückmeldung an uns kommt, und wir hätten versucht, genau wie Herr Wörmann das jetzt angeboten hat, das zu vermitteln.

Das Zweite ist: Sie hatten eben die Einschlusskriterien erwähnt. Da ist mir zum Beispiel aufgefallen, dass das Mantelzelllymphom gar nicht Gegenstand der Beauftragung war, bis auf die seltene blastoide Variante, die so selten ist, dass man die selbst als erfahrener Hämatologe nur sehr selten zu Gesicht bekommt. Das heißt, da haben Sie viel Arbeit in ein Thema gesteckt, das vom Auftrag gar nicht umfasst war.

**Andrea Steinzen:** Zum Mantelzelllymphom kann ich kurz sagen: Darüber haben wir sehr ausführlich mit unseren Klinikerinnen diskutiert. Wir haben zwei Klinikerinnen in diesem Projekt. Ab dem Berichtsplan haben die uns sehr intensiv begleitet. Uns war es bewusst, dass wir nur das blastoide Mantelzelllymphom bewerten sollten. Danach haben wir gesucht. In den Publikationen werden sie nicht gesondert dargestellt, wahrscheinlich, weil sie so selten sind. Die Entscheidung mit unseren Klinikerinnen war, dass wir es lieber ganz darstellen, als dass wir es herauslassen. Ja, es war Arbeit, aber es war nicht überproportional viel Arbeit im Verhältnis zum Rest des Berichts. Es ist uns nicht passiert, sondern es war eine bewusste Entscheidung mit klinischen Expertinnen, dies genauso zu tun.

**Moderator Stefan Lange:** Vielleicht kommen wir noch an einer anderen Stelle auf diesen Punkt, Herr Heyll.

Sie sprechen natürlich jetzt etwas an, was ein Stück weit Methodik betrifft. Wir sind hier in einem Spannungsfeld zwischen sehr, sehr, sehr kleinteiliger Spezifikation und der Erwartung und dem Wunsch – den haben Sie gerade ausgedrückt –, dazu etwas zu sagen. Andererseits haben wir aber auch aus den Stellungnahmen entnommen: Das geht aber gar nicht. Das macht doch gar keinen Sinn. Da könnt ihr gar keine Aussagen treffen. Ihr müsst die Dinge zusammenfassen. - Das heißt, man ist immer ein bisschen in einem Spannungsfeld, ob man auf diese völlige Kleinteiligkeit geht oder versucht, gegebenenfalls Dinge zu extrapolieren. Ich glaube, das ist nicht ganz so trivial. Auch hier haben wir in der Tat ein bisschen widersprüchliche Stellungnahmen bekommen. Die einen sagen: „Ihr müsst sehr klar immer auf die einzelne Subentität bis ins Letzte gehen, sonst macht es gar keinen Sinn, weil es nicht vergleichbar ist“, und andere wie Sie sagen: „Nein, fasst besser ein paar Entitäten zusammen, um überhaupt auf belastbare Fallzahlen zu kommen“. Ich will das nur ansprechen. Das ist für uns nicht ganz trivial.

**Bernhard Wörmann:** Ich nehme das Thema direkt auf. Ich sehe das gerade bei den Lymphomen auch mit wechselnder Klassifikation. Die letzte WHO-Klassifikation entspricht nicht den Einschlusskriterien der vorherigen Studien dazu. Es gibt aber trotzdem drei Gruppen innerhalb der aggressiven B-Zell-Lymphome, die man differenzieren kann. Das ist das DLBCL. Ich glaube, zusätzlich ist das Mantelzelllymphom einzeln zu werten, und zwar deswegen, weil es eigene Regeln und eigene Vortherapien gibt, eigene Therapiealgorithmen dazu gibt, deswegen sollte es also getrennt. Das dritte, von der Zahl her Relevante ist noch das transformierte folliculäre Lymphom. Alle anderen sind so klein, dass man sie nicht einzeln auswerten kann.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, das nehmen wir erst mal als Anregung und Einschätzung zur Kenntnis.

**Nicolaus Kröger:** Ich glaube nicht, dass die Daten, wie Herr Dreger gesagt hat, selbst wenn wir die von Herrn Glaß bekommen, an der Aussage, die Sie getroffen haben, etwas Wesentliches ändern würden. Aus der Diskussion entnehme ich, dass es auch ein gewisses Kommunikationsproblem ist. Deshalb glaube ich, dass man von der Schuldzuweisung vielleicht ein bisschen wegkommen muss.

Wenn man den Bericht ansonsten durchliest, merkt man schon, dass es vielleicht sinniger wäre, dass man, bevor man so etwas macht, einen gewissen Expertisenaustausch und eine Gewichtung hat. Man merkt schon, wenn man den Bericht liest, dass das irgendwie fehlt, wie die Gewichtung überhaupt ist. Man kommt dann ein bisschen in den Konflikt zwischen einer reinen Methodik und den reinen Klinikern. Man muss ja auch berücksichtigen, dass die Stammzelltransplantation zwar nach AMG beurteilt wird, aber eigentlich keine zulassungsrelevante Methodik ist. Das heißt, eine richtige Zulassung gibt es in dem Sinne von der EMA nicht. Das heißt, die meisten Studien, die es gibt, sind eben Registerstudien, sind IITs usw. Das heißt, auch methodisch haben diese Studien, wenn man das mit den heutigen Studienanforderungen vergleicht, die notwendig sind, doch gewisse Defizite. Das lässt sich

aber, glaube ich, bei dieser Form von Therapie zumindest im Moment nicht verhindern oder vermeiden. Deshalb wollte ich noch einmal eine Lanze brechen für das, was Herr Wörmann, Herr Dreger und Herr Heyll geäußert haben, dass man vielleicht im Vorfeld eine gewisse Kommunikation hat, entweder über die Fachgesellschaften oder über die Studiengruppen. Ich persönlich kann mir nicht vorstellen, dass da so viel Ablehnung ist, dass man sagt, man würde da nicht gerne zusammenarbeiten.

**Moderator Stefan Lange:** Unsere Erfahrung ist eine andere, und zwar nicht das erste Mal, um es noch einmal ganz klar zu sagen, gerade in dem Feld. Das muss man ganz offen sagen. Frau Steinzen hat es eben gesagt. Aber wir sind guten Willens und guten Mutes. Also noch einmal: Wenn das Angebot jetzt da es – das war auch der Sinn dieses Tagesordnungspunktes –, dass Sie uns hier helfen und unterstützen, dann nehmen wir das gerne auf. Ehrlich gesagt, so richtig verstehen tue ich es nicht, dass noch nicht einmal geantwortet wird. Man könnte ja sagen: „Nein, wollen wir nicht“ oder „können wir nicht“ oder ich weiß nicht was. Das ist schon ein gewisser Affront.

Haben wir noch - ich gucke Frau Rüttgers, Frau Steinzen an - noch Klärungsbedarf? - Herr Heyll.

**Axel Heyll:** Ich wollte nur sagen. Das Thema hat ja inzwischen ziemlich Fahrt aufgenommen mit den großzelligen B-Zell-Lymphomen. Ich bin jetzt hier in ständiger Diskussion wegen CAR-T-Zellen, CD19 gerichteten CAR-T-Zellen. Das ist eine neue Therapieoption für die Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom. Ich sage es mal so, wie es kolportiert wird: Das IQWiG hat gesagt: Allogene Stammzelltransplantation taugt nichts. Damit brauchen wir uns hier überhaupt nicht mit dieser Therapieoption zu befassen. - Das ist meiner Meinung nach ein großer Fehler, weil das ja im Grunde die Vergleichsstandardintervention wäre, gegen die CAR-T verglichen werden müsste. Bei allogener Stammzelltransplantation haben wir Nachbeobachtungszeiten wie auch die DSHNHL-Studie von fünf Jahren und mehr. Deshalb ist das Thema noch mal von besonderer Bedeutung. Wir hatten es ja eigentlich auf die Tagesordnung gesetzt, weil wir eben meinen, dass diesen Patienten frühzeitig diese Option eröffnet werden muss. Denn das sind ja Patienten, die häufig in Hämato-Onkologischen Schwerpunktpraxen oder kleinen Krankenhäusern behandelt werden. Da denkt man teilweise viel zu spät an die allogene Stammzelltransplantation, wenn man sieht, dass das bei den Patienten – ich sage es mal so – den Bach runtergeht. Deshalb war unsere Intention, das ein bisschen nach vorne zu rücken und ins Bewusstsein der Kollegen zu bringen, dass man da eben früher mit einem Zentrum für allogene Stammzelltransplantation Kontakt aufnehmen muss. Insofern, denke ich, hat das diese zwei Gesichtspunkte. Deshalb, denke ich, müssen wir da unbedingt zu einer befriedigenden Lösung kommen.

**Andrea Steinzen:** Nur ganz kurz: Das IQWiG sagt nicht, die allogene taugt nicht. Das ist ein himmelweiter Unterschied. Wir sagen nicht, das taugt nicht, wir sagen, wir können den Daten keine eindeutigen Aussagen entnehmen. Das ist ein großer Unterschied.

**Nicolaus Kröger:** Sie haben „kein dramatischer Effekt“ geschrieben.

**Andrea Steinzen:** Wir können ihn nicht finden, wir sagen nicht, sie taugt nicht. Dann hätten wir Daten gehabt, denen wir das hätten entnehmen können. Aber wenn die Daten nicht reichen, um eine Aussage in die eine oder andere Richtung zu treffen, dann können wir einfach nur sagen, wir können den dramatischen Unterschied oder Effekt, je nachdem, welche Studien wir haben, nicht belegen. Das sagt aber nicht, es taugt nicht.

**Axel Heyll:** Frau Steinzen, das Problem ist: So differenziert wird das nicht immer kommuniziert. Wenn das IQWiG keinen Vorteil findet, dann wird das eben, so wie ich eben, kolportiert gesagt.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Heyll, vielen Dank, das stimmt. Das haben wir schon häufiger in anderen Zusammenhängen erlebt. Wir sind nicht müde, das immer wieder klarzustellen.

Ich habe den Eindruck, wir können zum Tagesordnungspunkt 2 kommen. Vielleicht sollten wir aber noch versuchen, das besser zu präzisieren, was die Studienanfragen angeht. Wir dürfen uns also an Sie, Herr Wörmann und Herr Dreger, wenden, und Sie würden uns sozusagen den Kontakt vermitteln, damit die Menschen wenigstens mit uns sprechen und wir das dann klären können, wie wir gegebenenfalls notwendige Daten bekommen?

**Bernhard Wörmann:** Der konkrete Vorschlag ist: Herr Glaß aus Hamburg ist jetzt Nachfolger von Herrn Ludwig als Chefarzt in Berlin-Buch geworden. Insofern ist er jetzt erreichbar und so installiert, dass wir ihn ansprechen können. Das wäre das Angebot, dass wir jetzt den Kontakt vermitteln.

Das Zweite wäre, dass wir eigentlich Herrn Schmitz fragen müssten, wann er realistischer Weise Daten hätte, damit Sie das als Frist für sich haben und gucken können, ob das akzeptabel ist bezüglich der T-Zell-Daten.

Ist das konkret genug?

**Moderator Stefan Lange:** Ich denke schon.

Herr Heyll, Frau Acikgöz, je nachdem, welche Antworten wir bekommen, müssten wir dann mit Ihnen noch mal über Zeithorizonte reden, was unsere üblichen Fristen angeht. Okay.

Gut. Dann haben wir Tagesordnungspunkt 1 soweit diskutiert und für uns etwas klargezurrt.

Wir kommen zu

### **3.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Wesentliche Confounder / Vergleich von Patienten mit Stammzelltransplantation gegenüber denen mit schicksalhaftem Verlauf**

**Daniela Rüttgers:** Kritisiert wurde in den Stellungnahmen insbesondere das Vorgehen in Bezug auf die Studien an Patientinnen und Patienten, die in einer höheren Therapielinie sind,

beim B-NHL nach autologer Stammzelltransplantation, beim T-NHL nach der Erstlinie. Das entspricht den Fragestellungen 1 und 4 in unserem Vorbericht. Von den Stellungnehmenden kann nicht nachvollzogen werden, wieso Studien zur allogenen Stammzelltransplantation zwar eingeschlossen, aber nicht dargestellt wurden, wenn sich die Patienten in den Studien zum schicksalhaften Verlauf hinsichtlich Baseline-Charakterika, zum Beispiel im Krankheitsstatus, deutlich von den Patienten mit Stammzelltransplantation unterschieden. Daher möchten wir Sie um eine Einschätzung bitten, welche Bedeutung einzelnen Confoundern wie dem Krankheitsstatus zukommt und welche Confounder aus Ihrer Sicht besonders relevant oder – umgekehrt – vernachlässigbar sind. Zudem würden wir gerne erfahren, wie Ihrer Meinung nach ein sinnvoller Vergleich erfolgen kann zwischen Patienten, die für eine Stammzelltransplantation infrage kommen, im Vergleich zu Patienten, die für eine Stammzelltransplantation eben nicht geeignet sind.

**Moderator Stefan Lange:** Vielleicht noch den letzten Punkt präzisierend: Wir wollen ja eine Aussage über die allogene Stammzelltransplantation treffen. Mir persönlich, uns ist nicht völlig klar, wie das gehen soll, wenn man nur Daten zu Menschen hat, die transplantiert worden sind, und solchen, die dafür gar nicht infrage kommen. Aber vielleicht haben Sie eine bessere Idee, wie wir das einordnen können.

Vielleicht fangen wir mit dem ersten Punkt an, den Frau Rüttgers angesprochen hat. Wir haben ja ansatzweise im Bericht Daten gefunden und auch darstellen können, dass ganz wesentliche Charakteristika – das ist allen klar –, wie zum Beispiel Erreichen der Remission oder nicht, wenn die bei einem Vergleich, einem sehr naiven Vergleich berücksichtigt würden, doch Unterschiede, die zunächst einmal sehr, sehr groß aussehen, plötzlich deutlich kleiner werden im Vergleich solcher Patientengruppen. Darüber hinaus wird es möglicherweise noch andere wesentliche Kriterien geben. Das Problem für uns ist nämlich, um das noch einmal klarzumachen, vieles von dem wird in Publikationen nicht berichtet. Das heißt, wir wissen zum Beispiel gar nicht bei bestimmten Publikationen, wie viele waren eigentlich in Remission oder nicht in Remission und sind transplantiert worden. Dann ist es schwierig, das mit irgendwelchen Daten – ich weiß gar nicht, mit welchen Daten – zu vergleichen.

**Andreas Günther:** Das war einer der beiden Punkte, warum ich die ungewöhnliche Maßnahme einer individuellen Stellungnahme gewählt habe. Der ideale Ansatz wäre – so würde ich es bei Zellkulturen auch machen –, eine unbehandelte Gruppe zu randomisieren gegen die Transplantierten. Das Problem ist, dass Sie einen nicht auflösbaren Confounder haben. Sie haben Patienten, die nach einer kurativen Therapieoption fragen. Das sind von vornherein andere Patienten mit anderen Komorbiditäten und einem anderen Hintergrund, einer anderen Compliance, anderen Ansprüchen als die, die auch in den schicksalhaften Verläufen berichtet werden. Das ist nicht auflösbar. Deswegen – das war der Anlass – hat es mich so gestört, dass unsere Kieler Daten zum T-Zell-Lymphom, wo wir einfach nur reportieren wollten, mit der allogenen Transplantation beim rezidivierten T-NHL gibt es Leute, die überleben und die – nebenbei – immer noch leben, zwar erwähnt, aber nicht berücksichtigt werden. Das einzige, was in der Zukunft ginge, aber leider nur in der Zukunft, wäre ein Vergleich gegen eine andere

Therapie, die ähnliche Ansprüche hat - Herr Heyll hat hier CAR-T-Cells erwähnt, die da sicherlich kommen werden -, oder zumindest das Statement, dass bisher kein schicksalhafter Verlauf meines Wissens berichtet ist, der auch nur entfernt in die Überlebenszeiten der allogenen Transplantationen hineinreicht.

**Moderator Stefan Lange:** Ihre Antwort ist, was den ersten Punkt angeht, sehr klar. Sie sagen im Grunde genommen, das, was es an Daten gibt und nur geben kann, kann man für den Vergleich nicht verwenden - so habe ich Sie verstanden -, weil die sich so grundlegend unterscheiden. Sie haben das sehr plastisch dargestellt mit Charakteristika. Wir nehmen das jetzt erst einmal so zur Kenntnis. Nun muss man überlegen, wie man damit umgeht.

Auf den zweiten Punkt gehen wir, glaube ich, noch an anderer Stelle ein. Den finde ich auch wichtig. Was wissen wir oder wissen wir eben nicht über den sogenannten schicksalhaften Verlauf?

**Axel Heyll:** Ich denke, man muss unterscheiden zwischen der frühen Therapiesituation ... Da war diese AATT-Studie, und da haben wir auch noch eine zweite gefunden, die von Herrn Schmitz in der Übersichtsarbeit zitiert worden ist, die zum gleichen Ergebnis gekommen ist. Und auch in dem B-Zell-Lymphom ist ein Vergleich autolog/allogen. Ich denke, da sind wir alle – ich jedenfalls; ich weiß nicht, wie das die anderen sehen – der Meinung, da muss man schon eine Art prospektiv vergleichende Studie haben. Das kann man nicht mit irgendwelchen nichtvergleichenden Studien machen. Insofern, diesen einen Rückschluss, den Sie hier gezogen haben zur Frage 2, dass da eben Nutzen oder Schaden nicht anzuerkennen ist, kann ich absolut mittragen.

Es geht ja jetzt um die Frage bei den Patienten, die ein weit fortgeschrittenes Stadium haben und wo die Prognose extrem ungünstig ist. Wenn man sich da Untergruppen herausucht, zum Beispiel Frührezidiv nach zwölf Monaten oder Nichtansprechen auf Chemotherapie, dann sind das nach dem, was man als Kliniker einschätzen würde, Patienten, die wahrscheinlich keine Chance haben, noch einmal fünf Jahre zu überleben, sodass die allogene Stammzelltransplantation die einzige kurative Chance für diese Patienten ist. Ausnahmen muss man zum Beispiel Patienten mit einem Spätrezidiv nach autolog. Die kann man natürlich noch mal autolog transplantieren. Nur autolog ist nicht Beratungsthema bei uns im Gemeinsamen Bundesausschuss, weil das eben nicht die Methode ist, die beraten werden soll. Deshalb müssen wir die hier außen vor lassen. Das ist in dem Sinne jetzt auch nicht relevant.

Das Problem bei Ihnen war jetzt aber, dass Sie Vergleichskollektive gewählt haben, wo ein Teil der Patienten allogene oder autolog transplantiert worden ist. Ich meine, das ist dann natürlich schwierig, solche Vergleiche zu ziehen, weil Sie dann die Intervention, die Sie eigentlich prüfen sollen, auch im Vergleichsarm haben. Ich denke, das Beste wäre, wenn Sie tatsächlich mit der DSHNHL eine gute Kooperation bekommen, dass man eine Matched-Pair-Analyse macht zum Beispiel mit den Patienten, die in der CORAL-Studie nach autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv haben. Da könnte man zum Beispiel sehen, dass man ähnliche Kriterien wie

histologischen Subtyp, Alter usw. nimmt. So etwas wird es bestimmt auch für die T-Zell-Lymphome geben. Also, da würde ich vorschlagen, wenn man an patientenindividuelle Daten kommt, Matched-Pair zu machen. Wenn es nicht geht und man nur Literaturdaten hat, dann, denke ich, kann man tatsächlich nur die größeren nehmen wie großteilige B-Zell-Lymphome, wobei ich meine, man kann auch die transplantierten folliculären Lymphome dazurechnen. Die werden ja gleichbehandelt und haben eine sehr ähnliche Prognose.

In Ihrer Aussage haben Sie natürlich recht, dass Sie immer ein Kollektiv haben werden bei allogenen, was positivselektioniert ist. Sie sind jünger, fitter usw. Das ist ganz klar. Deshalb muss eben der Effekt so groß sein, dass das nicht allein durch diese Verzerrung erklärt werden kann. Da wird mir auch nicht eine Hazard Ratio von 0,6 oder so reichen im Hinblick auf Tod, sondern da muss man sicherlich einen deutlicheren Effekt haben, und das stelle ich mir unter einem dramatischen Effekt vor. Wenn also in der Kontrollgruppe nach fünf Jahren weniger als 10 % leben, und in der allogenen Gruppe haben wir noch ein Plateau bei 30, 40 %, dann würde ich sagen, dass das so ein Effekt ist, dass man sagen kann, man soll diese Patienten allogene transplantieren, weil die sonst keine realistische Heilungschance mehr haben.

**Moderator Stefan Lange:** Erlauben Sie mir eine Nachfrage, Herr Heyll, aber das wird wahrscheinlich auch die anderen Stellungnehmenden, Teilnehmer hier betreffen. Sie habe das jetzt so gesagt. Das ist die Einschätzung. Wir wollten ja gucken, ob wir dazu Daten in der Literatur finden. Die haben wir nicht gefunden. Was würden Sie uns raten? Sollen wir Ihre Einschätzung zitieren? Ich meine es jetzt ganz ernst.

**Axel Heyll:** Herr Lange, das ist natürlich ein bisschen ironisch gemeint. Es muss doch möglich sein, Patienten mit so ungünstiger Prognose herauszufiltern. Da gibt es - das habe ich in meiner Stellungnahme auch zitiert - immer wieder Untergruppenanalysen, wo sich auf diese Gruppen fokussiert wird, Frührezidiv nach autologer Stammzelltransplantation - das ist innerhalb von zwölf Monaten - oder fehlendes Ansprechen auf Chemotherapie, also nicht einmal eine PR. Das sind so die Patienten, wo man sagt, dass die ohne allogene Stammzelltransplantation bisher kaum eine realistische Option auf eine Kuration hatten. Dazu gibt es schon Daten. Die habe ich jedenfalls in meiner Stellungnahme zitiert.

**Peter Dreger:** Das Grundproblem ist natürlich die mangelnde Vergleichbarkeit gerade zum schicksalhaften Verlauf. Herr Günther hat es ja schon gesagt. Da ist immer ein Bias drin. Die mit dem schicksalhaften Verlauf sind im Zweifel die schlechtesten, weil die halt aus welchen Gründen auch immer nicht zur Transplantation gekommen sind, meist, weil der Tumor zu aggressiv war oder weil die Patienten nicht mehr transplantabel waren. Die autologen sind immer die besten, weil man da in der Regel, auch wenn das bei den multivariaten Analysen nicht mehr so herauszurechnen ist, in gewisser Weise von einer kontrollierten Krankheit und einer Transplantierbarkeit ausgeht. Den allogenen traut man die autologe nicht zu. So sind die Anwender. Das sind ja keine randomisierten Studien, sondern in diesen Registeranalysen kommt das dann so raus. Da ist der Tumor schlechter, aber die Belastbarkeit ist immer noch so, dass man den Patienten eine allogene Transplantation zutraut.

Das Problem gerade beim T-Zell-Lymphom ist, dass viele Patienten es gar nicht bis zur Transplantation schaffen, irgendwo auf der Strecke bleiben und in keinerlei Analyse rauskommen. Das führt dazu, dass die autologen Patienten, wenn man nur Registerstudien betrachtet, wo tatsächlich nur transplantierte Patienten analysiert werden, eine sehr hoch selektionierte Population sind und die Transplantierten eine höher selektionierte Population. Es gibt ja so real-world-Analysen, die mehr epidemiologisch angelegt sind. Eine haben Sie auch zitiert, unter A6.2, unter ferner liefen, aus Schweden. Die hatte nicht Transplantationen zum Target. Das waren insgesamt 211 Patienten Rezidiv-T-Zell-Lymphom, von denen 187 nicht transplantiert wurden. 90 % waren nach Ende der Beobachtungszeit verstorben. 24 in dieser nationalen Studie aus Schweden konnten transplantiert werden, die Hälfte autolog, die Hälfte allogene. Von den autologen sind zehn verstorben, von den allogenen leben noch sieben. Das ist natürlich keine tolle Fallzahl. Aber wir haben eine ähnliche Geschichte in Heidelberg gemacht mit – das ist jetzt publiziert, erst nach der Deadline - 89 Patienten auch rezidive T-Zell-Lymphome, diverse Subentitäten. Von denen konnten 38 transplantiert werden und 51 nicht. Von den Nichttransplantierten sind 48 verstorben zum Ende des Beobachtungszeitraums, von den sieben autolog Transplantierten sind 100 % verstorben, und von den allogenen Transplantierten, die es erreicht haben, leben immerhin noch 55 %. Ich denke, aussagekräftiger wird man es nicht kriegen. Es gibt weitere Studien, die von Chihara aus Houston. Die hatten Sie - das hatten wir auch in unserem Bericht angemerkt – aussortiert. Das war eine ähnlich angelegte Darstellung mit Rezidiv im Verlauf, wo letztlich die allogene Transplantation auf lange Sicht deutlich besser abschneidet als der natürliche Verlauf, der irgendwo bei 10 % nach fünf Jahren endet, oder die autologe Transplantation in der second oder späteren Linie bei 30 %. Ich denke, gerade beim T-Zell-Lymphom, wo es sehr schwierig ist, vergleichende Daten zu kriegen, bringt es einen doch weiter, derartige Studien zu berücksichtigen, wenn man nichts Besseres hat.

**Daniela Rüttgers:** Sie beziehen sich auf die Studie Rohlfsing 2018, die Sie auch in der Stellungnahme angemerkt hatten. Sie schreiben explizit in der Publikation, dass die Patienten eben für die Transplantation nicht geeignet sind, weil sie zu krank, zu alt - warum auch immer - sind, und hatten vorgeschlagen, dass wir die für den schicksalhaften Verlauf heranziehen, wo ich mir denke, das ist kein gerechter Vergleich. Das bezieht sich ja eigentlich auf die Frage: Wie genau stellen Sie sich diesen Vergleich vor bei Patienten, die eben nicht für die Transplantation geeignet sind?

**Moderator Stefan Lange:** Genau. Die Frage ist: Was kann uns das über einen theoretischen Vergleich von Patienten sagen, die eben – das ist ja unsere Fragestellung – für eine Transplantation geeignet wären und auch dahinkommen? Sie haben das gerade gesagt: Von den 51 aus Heidelberg, die nicht bis zur Transplantation gekommen sind, sind 48 gestorben. - Aber wir müssen ja im Grunde genommen den Vergleich von Patienten anstellen, die theoretisch bis zur Transplantation kämen und dann transplantiert würden oder nicht. Das ist das, was uns interessiert. Wenn wir aber die betrachten, die erst gar nicht dahinkommen, dann haben wir natürlich – das finde ich jedenfalls – ein nicht lösbares Problem.

**Nicolaus Kröger:** Bevor wir uns fusselig reden: Sie können das Problem gar nicht methodisch lösen. Das geht nicht. Methodisch sind Sie verloren. Wir auf der anderen Seite reden uns auch fusselig, weil das eine sehr individuelle ärztliche oder Patientenentscheidung ist. Das heißt, die Daten, die Sie haben und die Sie teilweise „Studien“ nennen, sind ja teilweise zusammengesetzt. Sie sind nicht in einer prospektiven Studie mit klaren Einschlusskriterien usw. Da gibt es ganz wenig, und randomisiert gibt es schon gar nicht. Aber das ist auch schwierig, wenn Sie theoretisch eine kurative Therapieoption haben, die Heilung verspricht, und auf der anderen Seite haben Sie Optionen, die nicht kurativ sind. Selbst wenn Sie so eine Studie haben, fällt es uns schwer - wir machen solche Studien -, Patienten dafür zu motivieren, daran teilzunehmen, weil sie sagen: Natürlich will ich bei der Guten sein. - Das, was Sie haben, ist ein extremer Bias. Sie haben den Bias vom Patienten, der nicht mitmachen will, Sie haben von den Registerdaten die Patienten, die gar nicht zur Transplantation kommen - die sind ja gar nicht im Register drin, weil sie aus anderen Gründen ist -. Ich würde auch nicht sagen, dass der Bias immer zugunsten der allo ist. Das kann auch zuungunsten sein. Wenn man sagt, ein Patient hat extrem schlechte Karten, dann würde man auch sagen, dann nehme ich den lieber in die allo, weil das eine kräftigere Therapie ist, als wenn ich ihm jetzt auto oder nur eine konventionelle gebe. Das heißt, Sie können es nicht schaffen. Und auch wenn wir die Daten bringen, kann man es nicht schaffen. Man kann das manchmal lösen. Da gibt es so donor/no donor-Vergleiche. Das ist aber auch schwierig, weil inzwischen fast jeder einen Spender hat. Herr Heyll sprach von Matched Pair. Matched Pair ist statistisch aber auch nicht so das Goldene vom Ei. Man kann das, glaube ich, ein bisschen lösen, aber dann braucht man große Register, die auch Nichttransplantationsdaten haben. Dann können Sie mit Multi-State-Model oder Left-Truncation und was es alles gibt ungefähr sagen, wer von allogenen profitiert und wer nicht. Die allogene ist ja immer nur ein Teil, der im Laufe der Erkrankung kommt. Die kriegen das ja nicht gleich von Diagnose.

Deshalb, glaube ich, drehen wir uns wirklich im Kreise. Das Entscheidende ist – das wurde aber jetzt schon mehrfach angesprochen -, wo man etwas sieht und was die Patienten und die Ärzte überzeugt, dass man einfach guckt, was nach fünf, sechs Jahren ist. Dann sehen Sie, bei der allogenen sind immer noch 30 % am Leben und bei den anderen sind es vielleicht mal zehn, wenn überhaupt. Und wenn Sie nur median machen, dann ist natürlich ... Die Transplantation hat natürlich therapiebedingte Morbidität und Mortalität. Das schreckt ja auch manche ab, die sagen trotz der Kuration, sie wollen es nicht machen, weil das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr 20 % sein kann. Dann kann es ja sein, dass sie den Median schon nach einem Jahr erreicht haben, aber wenn Sie dann Studien machen ... Sie können die Studien ja auch immer machen: Was mache ich? Mache ich den Median als primären Endpunkt, oder mache ich einen COX, dass ich sage, ich gucke erst nach fünf Jahren, und dann sieht es schon wieder ganz anders aus.

Die allogene ist eine Kuration, aber sie kommt eben nicht für jeden in Betracht. Und es ist total schwierig, das in einer prospektiv-randomisierten Studie - vielleicht jetzt mit den CAR-T-Zellen, wenn die kommen, wenn das dann so akzeptiert wird - zu machen. Aber anders – ich

sage es mal so –, rein ärztlicherseits ist es total schwierig. Ich verstehe ihr Dilemma, aber ich verstehe unseres eigentlich noch viel mehr.

**Moderator Stefan Lange:** Um kein Missverständnis aufkommen zu lassen: Ich glaube, im Bericht steht nichts von einer prospektiv-randomisierten Studie, die wir hier gerne hätten. Ich verstehe ja das, was Sie gesagt haben, Herr Kröger, aber trotzdem wollen wir versuchen, uns einer vernünftigen Antwort zu nähern. Ich habe den Eindruck, wir kommen gerade ein bisschen dahin. Insofern bin ich ganz optimistisch.

**Peter Dreger:** Noch einmal in Fortsetzung unseres kleinen Gesprächs zu unserer Studie: Die ist ja nun relativ schwarz/weiß. Die Schwarz/Weißeste von allen zum T-Zell-Lymphom, die es zu dieser Fragestellung gibt. Aber auf der anderen Seite: Was will man den Patienten sagen? Die einzigen Patienten, die überleben, sind die, die allogene transplantiert werden. Dazu müssen sie es natürlich bis zur allogenen Transplantation schaffen. Aber bis zum Beweis des Gegenteils liegt das ja an der allogenen Transplantation, weil das nach allem, was wir wissen, die einzige Modalität ist, die tatsächlich auch refraktäre T-Zell-Lymphome unter Kontrolle bringen kann. Alle anderen Patienten sind verloren. Mit welcher Rechtfertigung, selbst, wenn wir das jetzt nicht formal sauber gezeigt haben durch eine randomisierte Studie, sollen wir den Patienten, der sonst unwiederbringlich verloren ist, überzeugen, im Interesse einer Studie oder welches Interesse auch immer hier auf die allogene Transplantation zu verzichten? Das, denke ich, ist nicht auflösbar.

**Moderator Stefan Lange:** Sorry. Noch einmal: Missverständnis. Bitte nicht wiederholen. Das haben wir auch nirgendwo geschrieben, dass wir hier zwanghaft auf randomisiert-kontrollierte Studien bestehen und sagen: Deshalb, weil wir die nicht gefunden haben, können wir keine Aussage treffen. – Das finden Sie nirgendwo im Bericht. Ich bitte Sie dringend, das auch nicht immer zu wiederholen. Wir sind auf der sogenannten Evidenztreppe ziemlich weit nach unten gegangen, und zwar aus guten Gründen, die Sie auch beschrieben haben, weil eben natürlich, was die Häufigkeit oder Seltenheit der Erkrankung angeht und was die spezifische Situation insbesondere in der refraktären Situation angeht ... Das ist uns alles klar. Deswegen finden Sie in dem Bericht sicher keine Passage, in der steht: Weil wir keine RCTs gefunden haben, sehen wir uns nicht in der Lage, eine Aussage zu treffen. – Das steht dort nicht. Wir wollen ja bei dem, was wir haben, nur versuchen, einen Vergleich zu beschreiben, der das, was Sie gerade gesagt haben, unterstützt.

Ich bin ein bisschen stutzig geworden, als Sie gesagt haben: Bis zum Beweis des Gegenteils ist es die Stammzelltransplantation, die allogene, die hilft. Das ist eine gewisse - in Anführungszeichen – Beweislastumkehr, dass wir sozusagen in einem Bericht nachweisen sollen, dass sie nicht funktioniert. Nein, das ist nicht unsere Aufgabe. Eigentlich ist die Beweislast umgekehrt. Die Protagonisten müssen nachweisen, dass die allogene Transplantation einen Vorteil darstellt. Ich glaube aber, wir sind auf einem guten Weg. Ich kann mir schon vorstellen, wie wir hier vielleicht weiterkommen mit Ihrer Hilfe.

**Bernhard Wörmann:** Das Kollektiv, das Sie als Vergleich haben, funktioniert für uns leider gar nicht. Das ist, glaube ich, ein Drittel autolog in erster Remission, transplantiert - das passt überhaupt nicht zu denen, die wir haben -, 13 % folliculäre Lymphome. Das ist in der dänischen Studie für den natürlichen Verlauf von Smeland. Da ist ein Drittel autolog in erster Remission - das ist völlig unterschiedlich von einer refraktären Situation -, dann folliculäre Lymphome dabei, die einen völlig anderen Verlauf haben, medianes Überleben 15 bis 20 Jahre. Das kann man auch nicht vergleichen. Und dann sind allogenen Transplantierte mit drin, die 70 % Überlebensrate hatten, auch in der dänischen Registerstudie. Das passt einfach nicht dazu. Das heißt, Sie müssen, glaube ich, schon den Vorschlag aufnehmen, dass das so ist, auch die mit den ungünstigen Verläufen. Für uns ist das kritische Kriterium wirklich Refraktärität auf Standardtherapie. Das ist entweder definiert aus Progress unter zwei Zyklen in der Erstlinie oder höchstens stable disease nach vier Zyklen oder wieder Nichtansprechen auf Rezidivtherapie. Das haben wir ziemlich sauber definiert. Ich glaube, das sind die kritischen Kriterien, mit denen wir die allogene vergleichen müssen.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Wörmann, vielen Dank für den Hinweis. Jetzt frage ich Sie aber mal ganz offen: Solche Sachen werden ja publiziert, ich glaube auch von Menschen, die auf dem Gebiet arbeiten. Warum machen die das denn, wenn das gar keinen Sinn ergibt? Ich habe Sie gerade so verstanden, da werden Sachen publiziert, die sind eigentlich völlig idiotisch, weil das überhaupt nicht zusammengehört.

**Bernhard Wörmann:** Nein.

**Moderator Stefan Lange:** Dann habe ich Sie falsch verstanden.

**Bernhard Wörmann:** Smeland ist eine Registerstudie, hat 587 oder 578 Patienten aus Dänemark. Da ging es aber nur darum, die Situation in Dänemark von diesen Patienten zu beschreiben. Die Studie ist ja nicht für Sie gedacht, sondern Sie haben sie genommen als Vergleich für einen natürlichen Verlauf.

**Moderator Stefan Lange:** Ja, aber meine Frage ist, warum publiziert der das, wenn man doch im Grunde genommen ... Das, was unser Anliegen ist, nämlich eine Aussage treffen zu können über den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation, ist ja nicht IQWiG-spezifisch oder sonst was, sondern das betrifft ja viele. Wenn man jetzt die Erfahrung, die in Dänemark gemacht worden ist, heranziehen will zur Beantwortung solcher Fragen – das betrifft ja nicht nur das IQWiG, sondern auch andere –, was kann ich denn dann damit anfangen? Ich habe es – ehrlich gesagt – wirklich nicht verstanden.

**Bernhard Wörmann:** Der Punkt ist für mich jetzt umgekehrt. Nehmen Sie es nicht persönlich. Dass der Smeland das publiziert, darf er ja tun. Warum er publiziert? - Vielleicht braucht er für eine Habilitation Daten. Die kritische Frage, warum Sie es nutzen, wenn die Daten nicht nützlich sind, Entschuldigung

**Andrea Steinzen:** Vielleicht sage ich dazu kurz etwas. Das war unsere Herausforderung. An ein, zwei Stellen wird kritisiert, dass wir zum Beispiel Chiara nicht heranziehen. Da hatten wir gesagt, die Unterschiede in den Baselinecharakteristika sind uns zu groß. Smeland habe ich nicht genau vor Augen. Es war wirklich unser täglich Brot, zu gucken, inwiefern können wir sie zueinander in Verbindung setzen oder nicht. Wenn es danach gegangen wäre, hätten wir rein theoretisch bei Fragestellung 1 und 4 direkt aufhören und sagen können: Eigentlich können wir diese Daten nicht miteinander vergleichen. - Das war das Problem. Wir haben versucht, einen Spagat zu wählen. Da gehen die Meinungen vielleicht ein bisschen auseinander, aber im Grunde genommen haben wir versucht, genau darauf zu achten.

**Bernhard Wörmann:** Die Daten aus Dänemark sind ja spannend, weil es wirklich real-life-Daten sind. Aber es ist ein extrem heterogenes Patientenkollektiv. Spannend wären aus der Gruppe nur die gewesen, die die eben von mir zitierten Kriterien genommen hätten. Das sind aber vielleicht nur 30, 40 von denen, aber nicht die 578 insgesamt.

**Axel Heyll:** Ich möchte jetzt mal Mut machen. Ich habe wegen der Kürze der Zeit, als ich die Stellungnahme geschrieben habe, Ihren Bericht nicht ganz bis zum Ende durchlesen können, aber das habe ich inzwischen gemacht. Da möchte ich mich mal auf die Seiten 201 bis 203 beziehen. Da sprechen Sie über das hepatosplenische Lymphom. Auf den Seiten 202 und 203 sind die Kurven von dem allogenen Transplantiertenkollektiv unter dem Vergleichskollektiv genannt. Da sieht man, dass bei dem allogenen Transplantiertenkollektiv ein Plateau um die 50 % nach fünf Jahren ist, während die Kurve von den armen Patienten, die nicht transplantiert werden konnten, nach zwei Jahren ungespitzt in den Boden geht. Das haben Sie ja selbst so bewertet, dass Sie gesagt haben, das ist ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation für den Endpunkt Gesamtüberleben für diesen histologischen Subtyp. Nun haben wir da zwei Probleme: Erstens. Das Gesamtkollektiv besteht aus genau elf Patienten. Es ist, glaube ich, deshalb schwierig, daraus ganz definitive Schlüsse zu ziehen. Und zweitens ist das hepatosplenische Lymphom eine extrem seltene Untergruppe, die sicherlich nicht die Masse der T-Zell-Lymphome darstellt. Herr Dreger hat eben gesagt, wir wissen, dass die Patienten unrettbar verloren sind. Deshalb plädiere ich noch einmal dafür, uns auf solche Gruppen zu konzentrieren, Frührezidiv nach autolog bzw. - das ist jetzt bei den B-Zell-Lymphomen ein bisschen durcheinandergelassen -, aber jedenfalls solche Kollektive zu benennen, auch therapierefraktäre T-Zell-Lymphome, wo wir eben annehmen, dass die unrettbar verloren sind. Ich denke, dann ist es auch egal. Wenn wir wissen, die sterben alle innerhalb von fünf Jahren zu über 90 %, und wenn sie allogene transplantiert werden, dann haben Sie ein Plateau von 30, 40, 50 %, dann, finde ich, kann man eben doch dem Patienten die Botschaft vermitteln, dass das seine einzige kurative Chance ist.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Heyll, vielen Dank für diesen Hinweis. Ich hatte mich in meinen Bemerkungen vorhin auch schon ein bisschen auf diese beiden Seiten kapriziert. Nehmen Sie auch die Daten von Weidmann 2000 dazu. Hier ist ja eine Aufteilung gemacht worden, einmal die Gesamtsituation und einmal eine Unterscheidung nach Patienten, die in Remission gebracht worden sind, ja und nein. Ich weiß, dass „in Remission gebracht“ eigentlich

nicht unsere Fragestellung sein kann, weil es ja um solche geht, die rezidiert bzw. refraktär sind. Aber wenn Sie das entsprechend stratifiziert auswerten, dann wird dieser Riesenunterschied, der zunächst da ist, sehr, sehr viel kleiner. Da haben wir vorher vielleicht Faktor acht, was ja schon ziemlich knackig ist, und wenn man das stratifiziert danach, dann kommen Sie auf Faktor zwei bis drei nur noch - in Anführungszeichen -. Das heißt, diese Unterschiede, die zunächst so dramatisch aussehen, werden, wenn man wirklich wesentliche Charakteristika berücksichtigt - Klammer auf: über die wir leider in den Studien oftmals nichts wissen, sowohl bei solchen, die Ergebnisse berichten zur allogenen, als auch bei solchen, die Ergebnisse berichten von Patienten, die nicht transplantiert sind ... Und das macht es uns natürlich sehr schwer. Ich empfehle sehr, die Tabelle 86 und Tabelle 87, und zwar insbesondere die Publikation Rashidi 2015 und Weidmann 2000, einmal unter diesem Blickwinkel zu betrachten, um zu schauen, was dann passiert, nur um unser Dilemma darzustellen.

**Andrea Steinzen:** Genau. Das ist der eine Faktor, der Krankheitsstatus allein, wodurch der Faktor acht sehr herunterreduziert wird auf Faktor zwei bis drei. Der Aspekt, der bei dem Vergleich dieser beiden individuellen Patientendaten, die wir gegenübergestellt haben, auch noch eine sehr große Rolle spielt, ist der sogenannte Immortal Time Bias. In Rashidi sind nur Patienten drin, die es tatsächlich geschafft haben, bis zur allogenen Transplantation zu überleben - das heißt, die sind, das besagt dieser Bias, bis zu diesem Zeitpunkt per Definition unsterblich -, während in dem Vergleichskollektiv, das natürlich sehr viel älter ist – wir haben das ja alles adressiert; wir haben hier mal versucht, exemplarisch die Probleme aufzuschreiben, die es gibt, wenn man Daten so miteinander vergleicht ... In der anderen Publikation von Weidmann versterben viele nach ein, zwei Monaten. Dieser Immortal Time Bias wird sicherlich auch noch mal einen Riesenanteil haben, diesen Unterschied, der ursprünglich mit Faktor acht angesehen wurde, zu nivellieren.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Ich würde gerne noch mal, weil das jetzt mehrfach gesagt worden ist ... Herr Heyll hat gesagt, alle Erfahrung sagt - jetzt sage ich mal so –, unter dem sogenannten schicksalhaften Verlauf werden weniger als 10 % der Patienten – das haben Sie gesagt - fünf Jahre überleben. Sie haben sogar gesagt, Herr Dreger, alle Patienten, die nicht transplantiert sind, sind verloren. Da kommen Sie also auf 0 %, wenn Sie sagen, alle sind verloren. Wo können wir so etwas tatsächlich finden in Daten?

(Zuruf: Schwedische Daten!)

- Schwedische Daten. Gut, wir nehmen das jetzt mal so hin.

**Nicolaus Kröger:** Sie können die Daten kriegen. Es gibt ja in Deutschland leider kein nationales Krebsregister wie zum Beispiel in Schweden oder in skandinavischen Ländern. Aber Sie könnten das ganz einfach bekommen, indem man sozusagen alle Patienten mit dieser Diagnose nimmt, zum Beispiel in einem schwedischen Register, und selektioniert und kann ja die dann rausnehmen, die im Laufe eine allogene Stammzelltransplantation bekommen haben, aus welchen Gründen auch immer, das spielt keine Rolle. Die Quintessenz wäre dann ja, dass

man am Schluss sagt, die Patienten, wie immer sie selektioniert worden sind - das spielt ja dann auch keine Rolle –, haben dann im Vergleich zu denen, die irgendeine andere Therapie oder keine Transplantation bekommen haben, einen Überlebensvorteil nach vier, fünf Jahren. Das kann man machen. Das ist für mich das einzige, wo Sie es relativ klar sehen können. In Deutschland gibt es diese Register leider nicht. Man müsste eigentlich ein Lymphomregister haben vom Zeitpunkt der Diagnose. Dann könnte man sagen wie so eine zeitabhängige Variable, ob die, die transplantiert worden sind - aus welchen Gründen auch immer; das ist ja dann eine zweite Frage -, einen Überlebensvorteil in längerer Sicht haben.

**Axel Heyll:** Aber da möchte ich noch mal für diese Matched-Pair-Geschichte analysieren. Ich habe Ihre Arbeit aus Heidelberg zum Beispiel auch in meiner Stellungnahme zitiert. Wenn Sie da Daten haben, können Sie so etwas ja berücksichtigen, können Sie ja sagen, die müssen zum Beispiel mindestens ein halbes Jahr überlebt haben. Das heißt, man kann ja zum Beispiel durch eine Matched-Pair-Analyse versuchen ... Den Bias werden Sie natürlich nie wegstreichen - das ist ja ganz klar -, aber zumindest einige Faktoren könnte man da einbringen, sodass diese Form der Analyse vielleicht noch die fairste wäre.

Aber noch einmal: Wenn in dem Vergleichsarm innerhalb von fünf Jahren praktisch alle sterben und Sie in dem allogenen Stammzelltransplantationsarm ein Niveau von 30 % oder so haben, dann ist es doch nicht falsch aus meiner Sicht als Kliniker, dem Patienten zu raten: Wenn du die Chance hast, lass dich transplantieren. Sonst hast du keine realistische Chance, in fünf Jahren noch zu leben. - Ich finde, anhand der Kurven, auf die ich eben referiert habe, mit dem hepatosplenischen T-Zell-Lymphom liegt so ein Schluss zumindest nahe. Ich würde sagen, damit hätte ich einen Patienten korrekt beraten.

**Andreas Günther:** Sie haben gefragt, wo Sie solche Daten finden. In gewisser Weise gibt es da einen ganz relevanten Bias, den Sie noch nicht erwähnt haben. Wenn Sie versuchen, in einem Journal zu reportieren, dass unbehandelte T-Zell-Lymphome refraktär versterben, wird das nicht veröffentlicht. Das gilt einfach – das sagen alle Kollegen – als selbstverständlich. Natürlich gibt es dieses Wissen schon sehr viel länger, als es das IQWiG gibt. Es gibt solche Daten in Ländern, wo es keinen Zugriff auf die Transplantationen gibt. Das wäre theoretisch machbar. Da haben Sie natürlich auch einen Riesenbias, weil es ein völlig anderes Gesundheitssystem ist. Das ist mir völlig klar. Sie können auch – die Idee mit den Registerdaten kann ich nur unterstützen – auf Skandinavien zugehen. Da kriegen Sie am ehesten diese Daten, auch mit einem ganz interessanten Bias. Wir haben mal in Kiel als dänisches Transplantationszentrum fungiert, weil deren Auswertung festgestellt hat, dass der Abstand in Kilometern zu Kopenhagen für das Überleben relevant war - in einer anderen Entität, die haben nicht alle T-Zell-Lymphome dort untersucht. Wenn Sie an die Registerdaten dort kämen, da würden Sie am ehesten einen Schatz finden, der für eine evidenzbasierte Betrachtung hilfreich wäre.

**Stefan Sauerland:** Nach dem, was ich jetzt alles gehört habe, haben wir zwei Seiten. Das eine ist die Größe des Effektes. Da habe ich jetzt für die transplantierten Patienten eine

Überlebenswahrscheinlichkeit von 30 bis 50 % gehört, egal über welche Entität wir da im Einzelfall reden. Und für die nichttransplantierten Patienten lagen die Zahlen bei 10 % oder 5 %. Das ist ein Unterschied, der auf der anderen Seite abgewogen werden muss mit der Wahrscheinlichkeit, dass dieser Unterschied durch pure Selektionseffekte zustande gekommen ist. Sie haben alle unisono gesagt, diese Selektionseffekte sind vorhanden, diese Selektionseffekte sind stark, diese Confounder sind bedeutsam. Das einzige, wo es mal ein bisschen in die andere Richtung ging, war, als Herr Kröger sagte, die Selektion kann auch mal in die andere Richtung gehen. Aber das macht aus meiner Sicht das Problem fast noch größer, denn wenn man noch nicht einmal weiß, in welche Richtung ein Confounder wirkt, also für oder gegen die stammzelltransplantierte Gruppe, dann wird es ja noch schwieriger. In der Abwägung ist das aus meiner Sicht noch nicht überzeugend, dass tatsächlich ein Faktor 30 % zu 5 % – das ist der Faktor sechs – nicht eventuell auch durch Selektion erklärt werden kann. Wenn diese Störvariablen tatsächlich so einen starken Einfluss haben, wenn das Patienten sind, die tatsächlich deutlich jünger sind, die in einem anderen Stadium sind, die auf die Chemotherapie anders ansprechen, die vielleicht auch andere histologische Entitäten aufweisen, dann ist aus meiner Sicht zwangsfrei dieser Effekt mit Confounding zu erklären.

**Andreas Günther:** Ich fürchte, das ist ein unlösbarer Confounder. Wir wollen ja nicht die schlechten Kranken transplantieren, um Himmels willen. Wir haben ja gute Gründe, warum wir die nicht transplantieren. Wir können ja nur die, die sich qualifizieren, transplantieren. Das können wir nicht auflösen. Denen das nicht anzubieten, ist in Zeiten der Shared Patient Decision schlichtweg ethisch unmöglich.

**Birgit Burkhardt:** Ich habe eine Rückfrage zu dem Hinweis auf die skandinavischen Register. Ich komme aus der Kinderheilkunde. Wir haben ja genau diese Möglichkeiten. Wir haben eine populationsbasierte Rekrutierung, wir kennen unsere Patienten seit 30 Jahren und wissen von jedem einzelnen, was aus ihm geworden ist. Was wir für die Kinderheilkunde so gut lösen könnten, scheitert hier an den kleinen Fallzahlen. Das ist jetzt auch gar nicht Thema hier, hat uns aber zerrissen, muss ich sagen, weil ich es auch einfach anders gewohnt bin. Aber wenn man jetzt auf die skandinavischen Register zurückgehen würde: Wir kennen ja das Problem der Diagnosesicherung und vor allem der Rezidivdiagnosesicherung. Ich hätte ein kleines bisschen Sorge, wenn man solche Daten übernimmt, wenn man zum Beispiel wenige Informationen darüber hat, wie das Rezidiv gesichert worden ist, dass eine gewisse Verwässerung passiert, dass da Patienten drin sind, die einfach irgendwann eine Lymphknotenschwellung hatten und gesagt haben: „Ich will aber jetzt nicht weiter“ und dann überleben, und die laufen dann als Langzeitüberlebend mit PTCL-Rezidiv. Es ist aber nie gesichert worden, und man kann es aber auch nicht verifizieren, weil es eben irgendwo in Skandinavien passiert ist. Ich persönlich kenne nur die pädiatrischen Kollegen in Skandinavien. Hätten Sie Bedenken, solche Register anzufragen, oder denken Sie, das ist für diese Frage absolut gut nutzbar?

**Bernhard Wörmann:** Ich glaube, das sind nicht die Patienten, die wir bei den Erwachsenen sehen. Wenn er bei einem großzellig diffusen B-Zell-Lymphom einen Progress hatte, dann eine Rezidivtherapie bekommt, nicht anspricht, dann läuft er nicht in ein paar Jahren mit ein paar

Lymphknoten herum. Der ist nach ein paar Jahren tot. Das ist dasselbe mit den Mantelzelllymphompatienten. Die haben eine Überlebenszeit von unter einem Jahr. Das zeigen die vergleichenden Studien. Die Krankheit ist einfach so aggressiv. Da gibt es, glaube ich, keinen, wo ich denken würde, dass er ein Lymphom simuliert und dann einfach so stirbt.

**Birgit Burkhardt:** Meine Sorge war andersherum, dass es Patienten gibt, die praktisch als Rezidiv in dem Register laufen, aber in Wirklichkeit kein Rezidiv hatten. Die sind dann die, die Langzeitüberlebende ohne Transplantation sind, wo man sagen muss, aus der klinischen Praxis hätte man die große Frage, dass es diese Patienten tatsächlich gibt.

**Bernhard Wörmann:** Wir reden nicht über folliculäre Lymphome, wir reden über aggressive Lymphome. Da gibt es diese Gruppe nicht bei den Erwachsenen.

**Andrea Steinzen:** Ich möchte noch einmal bei Frau Burkhardt nachsetzen, weil ich glaube, dass der Punkt noch nicht rübergekommen ist. Ich glaube, die Sorge ist, dass in dem Fall zuungunsten der allogenen Patienten vermeintlich als Langzeitüberlebende in der Nicht-allo-Gruppe enthalten sind im Register, weil sie vielleicht in einem kleinen Krankenhaus falsch diagnostiziert wurden. Das ist im Grunde genommen ihre Sorge, dass Daten von der Seite der Gruppe zum schicksalhaften Verlauf die Ergebnisse verfälschen zuungunsten der allogenen.

**Peter Dreger:** Ich hatte es schon so verstanden, wie Sie es gesagt hatten. In der Tat fragt man sich ja, wie die Kurven zustande kommen, die alle bei 10, 20 % im schicksalhaften Verlauf liegen, bei Erkrankungen, von denen wir aus der täglichen Praxis das Gefühl haben, solche kann es gar nicht geben. Da sind sicher in manchen Registerstudien Transplantierte dabei, weil die nicht einzeln ausgewiesen werden. Aber da können ja auch Fehldiagnosen oder eine extreme Breite des biologischen Spektrums mit drin sein, die das schwierig interpretierbar machen. Ich denke, die kann man nur so nehmen, wie sie sind.

**Birgit Burkhardt:** Mir wäre wichtig, dass man praktisch für das weitere Vorgehen in dem Bericht im Prinzip nicht fordert, dass die Kurve gegen null gehen muss, weil man eben nicht sichergehen kann, dass nicht ein paar dabei sein werden, auch wenn jetzt in Ihrer Serie das auf null geht. Aber man sollte sich einen kleinen Spielraum lassen, um nicht das nächste Problem aufzuwerfen. Es wird ein paar Fehldiagnosen dabei geben.

**Nicolaus Kröger:** In den meisten Publikationen, die es gibt, ist die Fallzahl relativ beschränkt. Das heißt, bei den ganzen Kaplan-Meier steht unten nicht die Fallzahl, die überhaupt noch da sind. Das kann also bei 50 Patienten einer sein, der übrig bleibt. Dann sind Sie ja, wenn der zufällig nach fünf Jahren noch lebt aus irgendwelchen Gründen, schon fast bei 10 %. Das ist total schwierig. Aber wir kommen auf den Punkt, was Herr Sauerland gesagt hat. Wir drehen uns im Kreis. Den Confounder werden wir nicht los, egal, was wir machen, ob wir in Register gehen, ob wir Matched Pair machen. Es wird immer einen großen Confounder geben, gebiast durch Indikation oder durch Selektion.

**Moderator Stefan Lange:** Das stimmt, wobei, wenn es so wäre, die Kurve ginge gegen null, und wenn es so ist – Sie sagen, es ist so -, wir haben 30 bis 50 % Langzeitüberlebende in der allogenen Stammzelltransplantation, dann geht dieser Quotient plötzlich ins Unendliche, und irgendwann kann man es tatsächlich nicht mehr durch das Confounding alleine erklären. Da trifft sich sozusagen die Methodik schon wieder mit der klinischen Erfahrung. Aber genau das ist unser Problem, das wir haben, das, was Sie als klinische Einschätzung im Hinterkopf haben, was ich Ihnen auch glaube, durch Daten belastbar wiederzufinden, die wir dann auch zitieren können. Ich bin im Augenblick wieder ein bisschen skeptischer als eben noch, aber vielleicht lassen wir es jetzt erst einmal bei den Hinweisen.

Ich muss ganz offen gestehen: Einerseits kann ich es nachvollziehen, dass Sie uns sagen, wir sollen bei den Registern nachfragen. Wir werden das noch mal in unserem Herzen bewegen bei all den Schwierigkeiten, die das gegebenenfalls wieder macht, auch in der Interpretation. Und wenn wir jetzt schon nicht glauben, dass die Register vernünftig dokumentiert sind - Entschuldigung, Frau Burkhardt, Sie haben das gerade so angesprochen -, wie ist das dann erst in Publikationen mit Diagnosesicherung und allem Möglichen? Ich fange jetzt an, ein bisschen nervös zu werden, wenn wir das auch nicht mehr glauben können.

**Özlem Acikgöz:** Für mich zeigt die Diskussion gerade bei diesem Tagesordnungspunkt, dass wir ein methodisches Dilemma haben, und wir können es nicht lösen. Ich habe jetzt Bemühungen auf allen Seiten herausgehört, aber dieses Dilemma gibt es. Die Frage ist einfach, ob man sich damit in einem Bericht nicht einmal auseinandersetzt und auch einmal die Grenzen der Methodik aufzeigt. Dann wird das dem G-BA übermittelt, und der G-BA guckt, was er daraus macht. Es ist vielleicht schwierig, aber ich glaube, dass wir gerade das, was Herr Kröger und Herr Lange gesagt haben, nämlich dieses perfekte Szenario, wir nehmen die Patienten, die nur für eine Transplantation infrage kommen, dann randomisieren wir, dann kommen wir wieder in eine Ethikproblematik, nicht lösen können. Genau damit muss man vielleicht einmal ehrlich umgehen.

**Andrea Steinzen:** Das haben wir in dem Kapitel „Einordnung des Arbeitsergebnisses“ getan. Da führen wir genau die Probleme auf. Wir können prüfen, ob das vielleicht nicht ausreichend war und wir das noch umfassender machen müssen, aber wir haben das in jedem Fall im Vorbericht adressiert. Aber wir nehmen das noch einmal mit.

**Moderator Stefan Lange:** Ich muss ganz offen sagen, dass ich das nicht so teile. Das stimmt nicht. Das liegt nicht an der Methodik. Wir haben jetzt mehrfach gehört, im Grunde genommen können wir uns dem Ganzen nähern, was wir brauchen, was wir in Deutschland nicht haben - andere Länder schon; man kann sich immer wieder fragen, warum wir das in Deutschland nicht haben -, ist ein Krankheitsregister, in dem alle Patienten geführt werden. Dann können wir schon sehr, sehr viel damit beantworten. Das hängt ein bisschen von der Qualität des Registers ab. Wir haben es nun einmal nicht. Wir kommen immer wieder an die gleichen Punkte. Das wäre für mich die Message, nicht, dass wir hier an methodische Grenzen stoßen. Nein, das tun

wir nicht. Das möchte ich für mich jedenfalls nicht so stehen lassen. Wir können hier Aussagen treffen, wenn die Situation so ist, wie sie von Ihnen beschrieben ist.

**Axel Heyll:** Ich glaube, dass Sie 100%ig recht haben. Bei einem Patienten mit therapierefraktärem Lymphom, großzelligem Lymphom, der nach fünf Jahren noch lebt, muss man sich natürlich fragen, warum. Wahrscheinlich, weil es dann doch ein folliculäres Lymphom ist, war kein Rezidiv, sondern nur eine reaktive Lymphknotenschwellung. Da gebe ich Ihnen 100%ig recht. Das würde aber meiner Meinung nach – an der Uniklinik Heidelberg scheinen die ein T-Zell-Lymphom-Register zu haben - wieder für eine Matched-Pair-Analyse zu sprechen, wo man eben dann auch die Histologien vergleichen kann.

Ich wollte noch etwas zu Herrn Sauerland sagen. Wenn das wirklich nur ein Selektionseffekt wäre, was Sie ja jetzt in den Raum gestellt haben, weil es eben die jungen Fitten sind, die alten Komorbiditen sind eben die anderen und deshalb leben die länger, egal was man macht ... Da würde ich Ihnen ja bis zu einem gewissen Grad recht geben, aber Sie glauben doch nicht, wenn das tatsächlich therapierefraktäre großzellige Lymphome sind, dass die dann ein Plateau bei 30 % nach fünf Jahren haben. Da würden Sie ja negieren, dass die allogene Stammzelltransplantation irgendetwas mit dieser Prognose zu tun haben könnte, sondern dass das wirklich nur ein Selektionseffekt ist. Ich glaube, das ist extrem unwahrscheinlich, genauso wie ich Ihnen natürlich recht gebe, dass der Selektionseffekt gewaltig ist. Ich denke, irgendwo sind das zwei Extreme, und das, was Sie angesprochen haben, ist in meinen Augen genauso ein Extrem, das extrem unwahrscheinlich ist.

**Andreas Günther:** Ich wollte das aufnehmen, was Frau Burkhardt gesagt hat und auch Ihnen ein bisschen mehr Sicherheit geben. Ich will nämlich meinen Bias einfach mal umdrehen. Ich habe gesagt, wenn ich sage, alle Nichtbehandelten in dieser Risikogruppe sind tot, dann bekomme ich es nicht veröffentlicht. Ich drehe es mal um: Wenn es diesen Menschen wirklich gäbe, der nach fünf Jahren unbehandelt noch lebt, und ich da auch eine Histologie zeige, die das belegt, dann kriege ich das wunderbar publiziert. Denn dann könnte ich sagen: Diese bestimmte Gruppe, diese Entität der Lymphome wird offensichtlich overtreated. Das ist ein wunderbares Paper. Da kann ich hoch eingehen. Und da - da können Sie versichert sein - alle Publikationen sehr hochschätzen, denke ich, kann man aus dem Nichtvorhandensein der Literatur tatsächlich etwas schließen.

**Nicolaus Kröger:** Noch einmal ganz kurz zur methodischen Sache und zu der Methodik, die Sie hauptsächlich anwenden in der Pädiatrie. Die Pädiatrie macht ja gar nicht so viele randomisierte Studien, sondern sie baut immer auf, und es sind sehr viele in dieser Studie. Deshalb können Sie davon lernen. Aber das heißt ja nicht, dass das gesichert ist, sondern Sie bauen immer darauf auf, was Sie haben.

Im Prinzip ist es so, wenn Sie sich die Landschaft ansehen, dann stellen Sie fest, FDA und EMA gehen immer mehr dahin: Phase II reicht für eine Zulassung. Wir brauchen gar nicht mehr die randomisierten Studien. - Wir, die wir hier Ihnen gegenüber sitzen, sind ja nicht von der

Industrie, die etwas verkaufen wollen, sondern wir sind Akademiker. Das heißt, wir wollen natürlich das Feld voranbringen. Wir wollen, dass die Ergebnisse besser werden. Wir wollen gucken, was bringt für unsere Patienten am meisten. Deshalb wird so eine Studie gar nicht realistisch, weil wir alle es gar nicht für eine sinnvolle Frage halten, die Allo gegen irgendetwas in so einer Situation zu vergleichen. Das ist für uns der Standard. Dann nehmen Sie jetzt die prospektive Studie von Herrn Glaß. Die hat das gezeigt. Das ist wie eine Phase II, die dann von EMA oder von FDA zugelassen wird, und wir sagen, das ist genau das Richtige. Das einzige, was uns interessiert, sagt Herr Heyll, ist vielleicht dann mit CAR-T-Zellen. Das wäre etwas, was uns interessieren würde. Aber sonst haben wir eigentlich kein Interesse, diese potenziell kurative Sache im Moment jedenfalls mit irgendetwas zu vergleichen, weil es eben für die bestimmten Patienten, die Refraktären, die schlecht ansprechen, die aber noch im gesunden Zustand sind ... Das ist ja dieser Bias. Natürlich ist es eine Selektion. Deswegen drehen wir uns ein bisschen. Warum kann das IQWiG nicht auch zum Beispiel diese Phase-II-Studien alleine nehmen, oder ist das jetzt methodisch so ...

**Moderator Stefan Lange:** Herr Kröger, ich sage es jetzt zum dritten Mal - bitte fangen Sie nicht immer wieder damit an -: Wir haben in diesem Bericht an keiner Stelle geschrieben, dass wir für eine Aussage alleine prospektiv vergleichende Studien heranziehen wollen, sondern wir haben genau das getan, was Sie gerade gesagt haben: Wir haben uns in den Evidenzkeller bewegt. Fallserien wollen wir suchen, wo wir Fallserien vergleichen. - Das hat überhaupt nichts mehr mit irgendwelchen Studien zu tun. Selbst dort konnten wir bisher keine Antworten finden. Also, es stimmt einfach nicht. Bitte nicht immer wieder sagen, wir würden hier irgendwelche randomisierten Studien haben wollen. Das ist wirklich ein bisschen nervig. Sorry, wenn ich das so sage. Das hat auch wenig mit Zulassung und Gründen, warum da irgendwelche Phase-II-Studien zur Zulassung führen, zu tun. Ich glaube, das sollten wir jetzt besser nicht vertiefen. Uns geht es nur um die Frage: Wie können wir überhaupt einen Vergleich, der gar nicht in einer Studie sein muss, sondern das, was jetzt hier mehrfach geäußert worden ist, belastbar belegen? Herr Günther hat jetzt gesagt, Sie gehen davon aus - bei bestimmten Subentitäten auf jeden Fall -, in bestimmten Situationen ist die Überlebenswahrscheinlichkeit vier Jahre null. Und wenn da irgendwelche Daten veröffentlicht werden, die sagen, wir haben nach vier Jahren noch 10 %, die überleben, dann sagen Sie, Herr Heyll, Herr Dreger, Frau Burkhardt, Herr Günther, das können eigentlich nur Fehldiagnosen sein, die können einfach nicht mehr leben. Habe ich Sie richtig verstanden?

**Andreas Günther:** Das ist zumindest höchst ungewöhnlich.

**Moderator Stefan Lange:** Naja, dann fängt man wieder an, was denn „höchst ungewöhnlich“ heißt. Ab wann ist „höchst ungewöhnlich“ weg von der null? Ich will das jetzt nicht auf die Spitze treiben, aber wir reden schon über die Situation, wo wir wirklich bei der null sind, wo etwas, was Sie sagen, wenn wir die allogene Transplantation nehmen und wir sehen Plateaus bei 30, 40 %, sehr beeindruckend ist. Dann muss das aber wirklich bei der null und nicht bei der zehn sein, weil zwischen 30 und zehn ist es nicht mehr beeindruckend - das muss man

einmal ganz klar sagen –, es sei denn, die zehn sind Fehldiagnosen, dann ist es wieder beeindruckend.

**Peter Dreger:** Fehldiagnosen müssen es ja nicht sein. Das biologische Spektrum ist ja auch innerhalb einer definierten Entität teilweise ganz beträchtlich. Gerade wenn man Übergänge bei den B-Zell-Lymphomen zwischen follikulär oder indolent oder transformierten Anteilen - die man dann kuriert hat durch die erste Linie, aber das indolente ist dann doch progrediendiver -, in diesem Register auftauchen und das Ganze verwässern. Viel sauberer werden wir es nicht kriegen. Das muss man so hinnehmen. Die null wird es nur sehr selten geben. Wir haben jetzt einige wenige Studien heute gehört, wo die erreicht wurde bei T-Zellen. Und die 100 wird es natürlich auch nicht geben, sondern es wird sich alles dazwischen bewegen. Und wir werden auch, egal wie wir uns hier drehen und wenden, keine gravierende Verbesserung der Evidenzqualität erreichen von dem, was da vorliegt. Meine Interpretation der Dinge im Gegensatz zu Ihrer wäre aber doch, dass Anhaltspunkte vorliegen, zumindest bei Frage 1 und Frage 4, dass das etwas bringt. Wir haben da keine Evidenz, keine hochgradige – völlig klar –, aber keinen Anhaltspunkt, das kann man nicht so ganz nachvollziehen.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Ich würde jetzt vorschlagen, dass wir diesen Tagesordnungspunkt verlassen, weil wir, glaube ich, die Problematik aufgerissen, wir noch mal ein paar Anregungen von Ihrer Seite gehört haben. Oder ich frage noch mal Frau Rüttgers, Frau Steinzen: Haben Sie noch etwas zu klären?

**Daniela Rüttgers:** Nein. Aus meiner Sicht können wir zum Tagesordnungspunkt 3 übergehen.

**Moderator Stefan Lange:** Dann kommen wir jetzt zu

### **3.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Patientenrelevante Endpunkte (Langzeitüberlebensrate, Lebensqualität)**

In einer Stellungnahme oder mehreren Stellungnahmen wurde angeregt, wenn ich das richtig verstanden habe, andere Endpunkte einzubeziehen. Aber das können Sie vielleicht noch mal präzisieren, Frau Rüttgers.

**Daniela Rüttgers:** Unter diesem Tagesordnungspunkt würden wir gerne zwei patientenrelevante Endpunkte erörtern, zum einen das Langzeitüberleben, das in der Diskussion immer wieder angesprochen worden ist. Da wurde von den Stellungnehmenden betont, dass wir einen Zeitraum von fünf Jahren oder mehr betrachten sollten und dass für die Auswertung geeignete statistische Methoden anzuwenden seien. Zum einen ist es so, dass häufig in den Studien kein Zeitraum länger als fünf Jahre oder überhaupt fünf Jahre berichtet wird. Zum anderen würden wir gerne wissen, welche statistischen Methoden Sie kennen, die in dieser Situation geeignet sind – ich zitiere aus einer Stellungnahme –, um mittelfristige, besser langfristige Überlebensraten anstatt oder zumindest zusätzlich zu den medianen Überlebenszeiten zu prüfen.

Der zweite patientenrelevante Endpunkt, der in einer Stellungnahme genannt wurde, der von Bedeutung ist, ist die Lebensqualität. Lebensqualität ist natürlich aus Sicht des Instituts ein wichtiger Endpunkt. Das steht gar nicht zur Diskussion. Es ist allerdings so, dass wir in keiner einzigen Studie Daten zur Lebensqualität identifizieren konnten. Daher würden wir Sie gerne fragen, woher wir denn diese Daten erhalten können.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Wörmann hat die Antwort.

**Bernhard Wörmann:** Er kann erst erklären, warum er die Frage an Sie gestellt hat. Der Punkt bei der Überlebenszeit ist speziell in dieser Frage, bei der allogenen Transplantation: Es geht hier um Kuration. Das ist anders, als wir das bei Medikamenten sehen, wo wir um die mittlere Überlebenszeit, das mediane Überleben feilschen, drei oder vier Monate. Deswegen ist uns der wichtige Punkt hier die Überlebensrate. Da kann man drei oder fünf Jahre definieren. Fünf Jahre scheint uns ein solider Zeitpunkt zu sein. Der wichtige Punkt ist: Wenn man nur Hazard Ratio nimmt, dann kann es in einer randomisierten Studie zur Transplantation passieren, dass im ersten halben Jahr die Kurve schlechter verläuft bei der Transplantation, und dann schneidet sie mit der Kontrollgruppe aufgrund der Mortalität, die mit der Transplantation assoziiert ist. Deswegen haben wir ein Problem, wenn man sich bei der Mortalitätsbeurteilung allein auf Hazard Ratio verlässt. Deswegen haben wir es hier differenziert. Man sollte die Frühmortalität – wenn die zu hoch ist, ist der Gewinn auch nicht mehr da – und die Langzeitüberlebensrate trennen. Als Nichtmethodiker kann man festlegen, wie hoch der Unterschied der Überlebensrate nach fünf Jahren sein muss, um das als signifikanten Unterschied zu erleben. Dann hatten wir eben gedacht, wenn die Kontrollgruppe bei 10 % liegen würde, dann muss nicht unbedingt der dramatische bei 100 liegen, denn dann würden 100 % überlebt haben. Und wenn wir bei 11 % wären, wäre das kaum erreichbar in der anderen Gruppe. Deswegen kann man, glaube ich, trotzdem Werte festlegen. Der Vorschlag ist also, dass Sie die drei Parameter nehmen, erstens Gesamtmortalität, Hazard Ratio, Frühmortalität, aber sauber differenzieren in der Analyse, und die Überlebensrate. Der letzte Punkt ist höchstrelevant. Uns ist völlig klar, dass in nicht randomisierten Studien, auch in nicht gesponserten Studien die Lebensqualität oft nicht so gut erhoben wird, wie wir das möchten. Gerade bei den älteren Studien war das nicht immer so üblich. Auf der anderen Seite ist eine chronische Graft-versus-host disease für Patienten belastend. Deswegen ist Lebensqualität ein relevanter Punkt bei diesen Patienten.

**Moderator Stefan Lange:** Herr Wörmann, vielen Dank für diese Ausführungen. Die waren uns allerdings – ehrlich gesagt – schon bekannt.

(Zuruf von Bernhard Wörmann)

- Dann haben Sie ihn vielleicht nicht gelesen.

**Bernhard Wörmann:** Doch.

**Moderator Stefan Lange:** Dann werden Sie aber festgestellt haben, dass wir schon versucht haben, Langzeitüberlebensraten zu identifizieren, auch zu extrahieren, es uns aber einfach nicht

gelingen ist. Wir können nichts dafür. Sie beschreiben ständig Probleme, die in Publikationen existieren. Die Publikationen schreiben nicht wir, sondern Wissenschaftler schreiben die, die genau diese Daten nicht berichten. Wir extrahieren nur das, was in den Publikationen steht, die übrigens solche Hazard Ratios dort angeben. Die haben ja nicht wir berechnet. Das ist doch nicht unser Ding. Ich bitte, das dabei zu berücksichtigen. Unsere Frage ist wirklich ernst gemeint: Wie sollen wir denn an die Daten kommen, wenn sie nicht berichtet werden? Das berührt ein bisschen den ersten Punkt. Wir finden es einfach in den Publikationen nicht. Bezüglich des Aspektes der Lebensqualität sind wir doch völlig d'accord. Aber dann sagen Sie uns doch, wo wir sie herbekommen sollen.

**Bernhard Wörmann:** Zum Beispiel in der schon zitierten Studie von Herrn Glaß. Da gibt es eine Überlebensrate nach einem bestimmten Zeitpunkt. Die kann man als solche sehen. Insofern können Sie die extrahieren. Die Überlebensraten stehen dort.

**Moderator Stefan Lange:** Aber Sie finden doch auch in unserem Bericht Daten zu Überlebensraten.

**Bernhard Wörmann:** Aber das wäre für uns der entscheidende Punkt, um zu vergleichen. Dann muss man sich – Herr Dreger hat es schon zitiert – auf einen Unterschied verständigen, den man für signifikant oder für relevant hält. Da war der Terminus „dramatisch“ für einen Faktor von zehn nicht so richtig geeignet.

**Moderator Stefan Lange:** Das ist jetzt ein anderer Punkt, ab wann ein Unterschied - das hat vorhin Herr Sauerland gesagt – so groß ist, dass wir glauben, ihn nicht mehr alleine durch Selektionsfaktoren erklären zu können. Ob die Zahl zehn da allein seligmachend ist oder nicht - Sie wissen wahrscheinlich genau wie wir, dass es zu solchen Fragen praktisch nichts gibt. Wir haben uns in unserem Methodenpapier auf eine Arbeit bezogen, die sich mal dieser Frage genähert hat, die auch auf diesen Wert relativ wohlbegründet kommt. Da stecken ja wieder andere Arbeiten dahinter, Simulationen. Aber das ist eine Größenordnung.

Zu dem, was Sie gerade gesagt haben: Klar, wenn ich die 11 % erreicht habe und sage, ich muss jetzt zehnmal so gut sein - Überlebensrate - dann bin ich bei 110. Das gibt es nicht. Das ist mir schon klar, Herr Wörmann. Das haben wir schon verstanden.

Wir wollten in dieser Runde einfach nur mal versuchen, die wirklich ernsthafte Frage zu stellen - aber wahrscheinlich werden Sie uns wieder auf Register und zukünftige Daten verweisen -, woher wir die Langzeitüberlebensraten kriegen.

**Peter Dreger:** Aber die sind doch in allen Publikationen drin. Das kann ich jetzt nicht so ganz nachvollziehen, dass die da nicht sein sollen. Das überrascht mich doch sehr, dass die da jetzt gar nicht drin sein sollen. Die sind jetzt vielleicht nicht alle zu fünf Jahren oder zu den Zeitpunkten, die alle gleich sind, sodass man sie standardisieren könnte, aber es sind doch in aller Regel zumindest in Transplantstudien, aber auch in den schicksalhaften Verläufen oder autologen Studien zu gewissen Zeitpunkten Überlebensraten angegeben, die ergänzend zum

medianen Überleben da sind, wenn das überhaupt angegeben wird. Präferenziell werden doch eher die Überlebensraten angegeben. Und das Ganze fußt ja darauf, wie Herr Wörmann schon angedeutet hat und wie wir es auch in unserer Stellungnahme geschrieben haben, dass die allogene Transplantation zweizeitig verläuft. Am Anfang haben wir Toxizitäten und vielleicht auch Rezidive, und der Effekt kommt halt erst später, und da knickt die Kurve ab. Das muss man irgendwie abbilden. Und wenn sie unterhalb des Medians abgeknickt, dann ist das alles verloren bei der Berechnung, die nur die Mediane berücksichtigt. Darum geht es ja nur.

**Stefan Lange:** Auch wieder Missverständnis. Natürlich haben wir Überlebensraten. In der Stellungnahme sprach man sinnvollerweise – ich finde das völlig sinnvoll – von Langzeitüberlebensraten. Jetzt sagen Sie mir, natürlich finden wir Überlebensraten nach einem Jahr, nach zwei Jahren. Ich finde zwei Jahre nicht Langzeit. Wir reden dann über fünf oder vielleicht sogar zehn Jahre. Aber das ist nicht publiziert.

**Peter Dreger:** Sie haben es nicht gefunden.

**Moderator Stefan Lange:** Okay, wir haben es nicht gefunden. Das ist gut.

**Andrea Steinzen:** Ich denke, das ist der Punkt. Die gibt es sicherlich in Studien zur Stammzelltransplantation. Unser Vorgehen war ja, erst prüfen wir, ob die Studie geeignet ist, um eine der vier Fragestellungen beantworten zu können. Wenn sie das war, dann haben wir uns die Ergebnisse angeguckt und auch das extrahiert. Natürlich wollten wir Überlebensraten extrahieren und sind beim schicksalhaften Verlauf vor allem deswegen auf das mediane Überleben gegangen, weil in den Studien zum schicksalhaften Verlauf meist nur das mediane Überleben berichtet wurde.

(Zuruf von Nicolaus Kröger)

- Das wäre ja auch ein Punkt. Auch das könnte man in so eine Publikation schreiben: Nach elf Monaten lebte niemand mehr. - Aber diesen Satz haben wir nicht gefunden.

Die Überlebensraten, die in den eingeschlossenen Studien publiziert waren, finden Sie im Bericht. Ich habe nicht alles vor Augen, aber wenn da Zehn-Jahres-Raten publiziert worden wären, würden Sie diese im Bericht finden.

**Nicolaus Kröger:** Noch einmal eine kurze Anmerkung. Kaplan-Meier-Kurven sind ja immer eine estimated five years survival oder drei Jahre, aber da brauchen Sie eine gewisse Anzahl, um das überhaupt zu sagen. Wenn nach fünf Jahren nur noch einer lebt, dann können Sie nicht sagen, die Überlebenswahrscheinlichkeit ist nach zehn Jahren 50 %, weil eben nur zwei Patienten drin waren. Sie brauchen eine gewisse Anzahl, um das wirklich valide machen zu können. Da gibt es auch Daten. Ich kann das jetzt nicht aus dem Kopf sagen. Aber dass es diese Daten nicht gibt in dem Kontrollarm, zeigt ja eigentlich, dass die Zahl nicht ausreichend war, um da zu sagen, die Kaplan-Meier-Wahrscheinlichkeit ist so und so viel Prozent.

**Stefan Sauerland:** Ich glaube, da ist auf Ihrer Seite eine falsche oder unbegründete Sorge aufgekommen. Ich habe das Gefühl, Sie sorgen sich, dass das IQWiG in der Gesamtbetrachtung von früher Mortalität, Hazard Ratio und Fünf-Jahres-Überlebensraten - sofern berichtet - sich alles drei gemeinsam anguckt und am Ende, wenn dann nicht alles dramatisch ist, nichts ableitet. Ich kann mir schon sehr gut vorstellen, dass, wenn wirklich Drei-Jahres- oder Fünf-Jahres-Daten zeigen, dass es einen Unterschied von 5 % zu 50 % gibt – das wäre ja der Faktor zehn –, wir uns dann nicht mehr allzu sehr daran stören würden, wenn es im vorderen Abschnitt der Überlebenskurve irgendwelche Kreuzungen oder irgendwelche anderen Effekte gibt oder wenn das Hazard Ratio nicht den Faktor zehn erreicht. Da müssten zumindest deutlich andere Effekte auftreten, um uns wieder von unserem „dramatischen Effekt“ abbringen zu können. Das nur zur Beruhigung.

**Moderator Stefan Lange:** Möglicherweise ist es tatsächlich hier ein Missverständnis gewesen. Dann ist, glaube ich, die Frage für uns geklärt. Da, wo wir die Daten finden, haben wir sie auch berichtet, und auch da, wo wir sie für berichtenswert gehalten haben. Bei Studien, die wir gar nicht betrachtet haben, haben wir natürlich auch die Daten nicht berichtet. Das ist auch klar. Dann finden Sie auch die Langzeitüberlebensraten in unserem Bericht dazu nicht. Dann haben wir sie aber deshalb nicht dargestellt, weil wir glaubten, dass sie nicht zum Bericht gehören.

**Bernhard Wörmann:** Noch mal wegen des Zeitpunktes: Wenn man sich die Kurven bei den aggressiven Lymphomen anguckt, dann stellt man fest, dass die meisten Todesfälle und die meisten Rezidive im ersten Jahr passiert sind. Das heißt, wenn wir sagen nach zwei oder drei Jahren, dann sind, glaube ich, schon stabile Kurven da. Wir können fünf Jahre sagen. Aber was wirklich stattfindet, ist im ersten Jahr in der Regel, bei diesen aggressiven Verläufen. Insofern kann man Daten schon nach drei Jahren nehmen, weil es fast immer Plateaus in den Kurven gibt. Das haben Sie auch bei denen gesehen, die publiziert sind. Bei der Glas-Arbeit ist das sehr deutlich.

**Andreas Günther:** Es gibt natürlich auch da einen gewissen Bias. Man will irgendwann publizieren. Ich habe mir unsere Kieler Daten – das, was Sie wegen fehlendem Vergleich nicht berücksichtigt haben – noch einmal angeschaut und mich sehr beruhigt, dass die alle noch leben, von denen ich gedacht habe, dass sie leben. Aber so etwas würde ich auch nicht publiziert kriegen. Da ist natürlich auch ein Bias. Wenn Sie Daten haben wollen, können Sie natürlich teilweise um Updates nachfragen. Wir machen das ja. Wir als Transplantationszentrum machen ja jährliche Reports. Wir müssen jährlich nachhalten für EBMT, was aus unseren Patienten geworden ist. Da könnten wir, wenn die reine Dauer für Sie als relevant erschiene, Ihnen Leute liefern, die nach zehn Jahren, nach 15 Jahren noch leben, damit Sie nachvollziehen können, warum wir von Kuration reden. Solche Daten könnte man nachliefern. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt, der mich ein bisschen gestört hat, ist die Lebensqualität. Das ist der zweite Punkt. Sie erwähnen die GvHD mit völligem Recht. GvHD kann man nur kriegen, wenn man transplantiert wird. Aber der Wert der Kuration für Lebensqualität, da habe ich den entscheidenden Satz vermisst, dass eben die allogene dieses Potenzial hat. Ich frage meine

Patienten gerne, ob sie eine Lebensversicherung jetzt neu abgeschlossen haben, ob sie sich ein Haus gekauft haben. Irgendwann nach der Transplantation kommt der Punkt, wo Sie solche Dinge machen und auch solche Dinge kriegen, also eine Langzeitfinanzierung bekommen, weil man Ihnen das im normalen Leben zutraut. Das ist extrem wichtig für die Lebensqualität und für uns extrem schwer zu fassen. Ich habe mir gerade bei einer nicht heilbaren Krankheit den Wert des therapiefreien Intervalls für Lebensqualität angeschaut - dazu habe ich nur eine Studie gefunden - und war ein bisschen enttäuscht von dem Delta. Es war super, aber es war nicht so, wie ich erwartet hätte. Das sollte aber in dem Bericht, auch wenn es superweiche Daten sind und nicht mathematisch erfassbar ist – das gebe ich zu – zumindest Erwähnung finden.

**Axel Heyll:** Wir haben uns ja auch viele Studien mit Lebensqualität angeguckt. Man muss sagen, das ist extrem schwierig, schon allein aufgrund der Unvollständigkeit der Erfassung usw., wenn es diese Patient Reported Outcomes sind. Ich würde sagen, Fünf-Jahres-Überlebensrate ist ein ganz harter Parameter. Ich gebe Ihnen natürlich recht, wenn ein Patient nach fünf Jahren lebt, hat er davon einen Gewinn. Ich halte es auch für extrem fragwürdig und fast unmöglich, aus solchen Publikationen valide Daten zur Lebensqualität abzuleiten. Selbst mit GvHD ist es ja ein bisschen das Problem. Eine minimale GvHD finden wir ja alle gut, weil sie den GvL-Effekt verstärkt, eine extensive GvHD finden wir natürlich alle schlecht, weil das die Lebensqualität ... Aber, ich glaube, das bringt uns nicht weiter. Ich denke, Fünf-Jahres-Überlebensraten sind optimal.

**Peter Dreger:** Wenn Sie das berücksichtigt haben, dann kommt das in dem Bericht nicht so ganz heraus an den entscheidenden Punkten. Vor allem scheint mir das nicht in die Bewertung oder in die Schlussfolgerung eingegangen zu sein. Denn wenn man die berücksichtigt, kommt man, denke ich, nach allem, was wir nun hin und her geredet haben, doch zumindest nicht an dem Schluss vorbei, dass Anhaltspunkte bestehen aufgrund der Unterschiede der Überlebensraten zugunsten der Transplantation, zumindest in den Punkten 1 und 4.

**Stefan Sauerland:** Ich wollte mich nur noch mal bei Herrn Günther für die Bereitschaft bedanken, eventuell noch mal Daten zur Verfügung zu stellen. Ich bin nicht sicher, ob wir die brauchen werden. Ich glaube, bei der Erörterung zu TOP 2 war ja klargeworden, dass das Hauptproblem nicht die Verläufe in der Stammzellgruppe sind, sondern die größte Lücke sehen wir in der Vergleichsgruppe. Daher würden diese Daten sicherlich helfen, aber das eigentliche Problem, fürchte ich, leider nicht lösen können.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, okay, wobei zum Beispiel für Frage 2 und 3 es schon interessant wäre, wie sich da bestimmte Therapiemodalitäten gegebenenfalls auf die Lebensqualität auswirken, die ja mehr oder weniger aggressiv sind. Aber gut, ich glaube, auch solche Daten gibt es nicht.

**Nicolaus Kröger:** Ich denke schon, dass es solche Daten gibt, und zwar, wenn Medikamente getestet werden. Es ist ja durchaus bei T-Zell-Lymphomen und hochmalignen B-Zell-Lymphomen, wo second-line- und first-line-Therapien ausprobiert worden sind als Phase-II-

Studie. Die haben zumindest ein Follow-up von zwei Jahren. Da müsste man gucken, aber da gibt es sicher was, auch für die hochmalignen.

**Bernhard Wörmann:** Aber wir haben die in der Vergleichsgruppe.

**Nicolaus Kröger:** Eine direkte Vergleichsgruppe wird es nicht geben, sodass man sagt, wir haben jetzt in einem Zentrum. Da hat man wieder den Confounder-Effekt. Aber Sie wollen ja sehen, ob es außerhalb der Transplantation für diese Gruppen Langzeitüberlebende mit anderen Therapien oder ohne Therapien gibt.

**Axel Heyll:** Nur um es kurz zu ergänzen: Ich habe in die gleiche Richtung gedacht wie Herr Kröger, und zwar habe ich mal geguckt zu Romiplostim. Da gibt es sehr viele Studien für T-Zell-Lymphome, wo auch großzellige Lymphome getestet wurden. Das wären ja tatsächlich geeignete Kollektive, weil die ja in der Regel nicht allogent transplantiert wurden.

**Moderator Stefan Lange:** Wenn ich mal nachfragen darf: Da sind Sie so optimistisch, Herr Heyll, dass das dann auch Patienten sind, die den Kriterien, die Sie uns in der Konkretisierung formuliert haben, genügen, und dass wir das von den Publikationen her identifizieren können, dass es sich um rezidiviert refraktäre Patienten in der Zweit-, Drittlinie handelt?

**Axel Heyll:** Ich muss sagen, Herr Lange: Ich habe jetzt nicht die Zeit gehabt, das zu recherchieren. Ich habe nur genau wie Herr Kröger gesehen, dass es ganz viele Medikamentenstudien gibt, wo keine allogent Transplantierten in diesen Gruppen drin sind. Das ist ja eine rein palliative Therapie – die sterben ja alle, egal wie gut das Medikament ist –, sodass die sicherlich für das Kontrollkollektiv geeignet sind.

**Moderator Stefan Lange:** Gut, dann haben wir, glaube ich, TOP 3 abgeschlossen und kommen zu

### 3.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Da wäre von unserer Seite die Frage an Sie: Haben Sie noch etwas, was Sie über das, was wir bis jetzt besprochen haben oder was Sie in den Stellungnahmen geschrieben haben, hinausgehenden Redebedarf? Sie wissen ja, dass wir sowieso alles, was in den Stellungnahmen steht, berücksichtigen, uns damit auseinandersetzen,

Anregungen aufgreifen, wenn wir sie machbar und sinnvoll finden, oder wenn wir das nicht finden, dass wir dann argumentieren, warum nicht und warum wir vielleicht anderer Ansicht sind. Aber das würden Sie dann alles in einem Abschlussbericht finden.

**Axel Heyll:** Ich habe noch die Bitte, dass Sie vielleicht, wenn es wieder Probleme gibt mit der Kooperation von Studiengruppen oder so, bevor Sie jetzt noch mal loslegen und sich da wieder viel Arbeit machen, Rückmeldung an den G-BA geben. Da wäre ich Ihnen sehr dankbar.

**Moderator Stefan Lange:** Okay.

**Andrea Steinzen:** Direkt die Rückfrage: Ich kann mich an den Rapid Report zum multiplen Myelom erinnern, wo, meine ich, der G-BA parallel zu uns Anfragen gestellt hat. Vielleicht gehen wir einfach von beiden Seiten das gemeinsam an, bevor wir es jetzt versuchen. Das ist alles kostbare Zeit, wenn wir das nachgeschaltet machen. Vielleicht haben Sie mehr Glück als wir. Vielleicht sollten wir das direkt parallel versuchen.

**Axel Heyll:** Herr Wörmann hatte ja schon angeboten, mit Herrn Glaß Kontakt aufzunehmen. Ich finde, wir müssen es irgendwie koordiniert machen, damit nicht von allen Seiten Herr Glaß oder andere Personen kontaktiert werden und die nicht denken, dass es hier völlig chaotisch ist.

**Moderator Stefan Lange:** Da stimme ich Ihnen zu. Ich denke, wir versuchen es erst mal auf dem Weg. Da kommen wir gerne auf das Angebot zurück. Sollte das nicht funktionieren, dann versuchen wir den nächsten Weg.

**Bernhard Wörmann:** Ein Punkt, der mir zu spät eingefallen war: Pixantron war in der frühen Nutzenbewertung drin. Das waren Patienten mit refraktären Lymphomen, Zwei- und Drittlinientherapie. Da waren Lebensqualitätsdaten drin. Das ist nicht komplett identisch, weil in die Studie auch Patienten eingegangen sind, die vorher eine komplette Remission erreicht haben. Also etwa ein Fünftel fällt sicher raus. Trotzdem, wenn Sie Daten suchen von einem ähnlichen Kollektiv, wäre das für eine Gruppe, für die diffus Großzelligen, vielleicht geeignet. Die wären bei Ihnen im Haus.

**Moderator Stefan Lange:** Danke für den Hinweis.

**Stefan Sauerland:** Im Verlauf des Nachmittags war mehrfach das Thema „CAR-T-Zellen“ angesprochen worden und die Möglichkeit, dass da irgendwelche Kohorten im Vergleichsarm irgendwelcher Studien auftauchen könnten, die für die Bewertung der allogenen eventuell eine Bedeutung haben könnten. Gibt es da tatsächlich konkrete Hoffnungen? Uns sind natürlich jetzt diese Studienprotokolle, die vielleicht derzeit im Land umgesetzt werden, nicht bekannt, aber das würde uns doch zumindest am Rande interessieren.

**Axel Heyll:** Die publizierten Daten zu CAR-T sind alle Phase-II-Daten. Die haben keinen Vergleichsarm gehabt.

**Moderator Stefan Lange:** Unkontrolliert und auch von überschaubarer Zahl.

**Peter Dreger:** Auch bei den CAR-T-Zellen weiß man in der Tat nicht so genau, welche Patienten das waren, die da tatsächlich transplantiert worden sind. Es ist aber vorgesehen, im Rahmen der Zulassung auch vorgeschrieben, dass da eine enge Registererfassung erfolgt, noch viel detaillierter und feinetziger, als für die Transplantation bisher vorgesehen. Perspektivisch wird man solche Daten haben. Die werden uns jetzt aber für diesen Bericht sicher nicht weiterhelfen.

**Moderator Stefan Lange:** Die Anregung von Herrn Heyll habe ich so verstanden, das könnte für die Zukunft sein, oder es war seine Sorge, dass, wenn man jetzt ein bisschen mehr über die CAR-T-Zell-Therapie wissen will, es eigentlich sinnvoll sei, das mit dem von Ihnen so bezeichneten Standard allogene Stammzelltransplantation zu vergleichen, damit wir wenigstens mal irgendwelche vergleichenden Daten haben. So habe ich das verstanden. Und Herr Heyll nickt. Ich habe es also richtig verstanden.

**Bernhard Wörmann:** Das ist genau der Punkt. Das hat Herr Günther am besten artikuliert. Es ist ein Problem für uns, den Patienten nichts anzubieten. Wenn man CAR-T-Zellen oder Allo-Transplant, dann ist es für den Patienten denkbar, sich randomisieren zu lassen, weil er nicht gegen Nullarm randomisiert. Wir kriegen trotzdem das Dilemma nicht gelöst, weil wir damit keinen Vergleichsarm haben, es wird aber noch schwieriger, einen Vergleichsarm zu konstruieren und den Patienten in einem dritten Arm zu randomisieren, wenn er zwei andere Optionen hätte.

**Moderator Stefan Lange:** Okay. Jetzt haben Sie wieder, Herr Wörmann, das böse Wort „randomisiert“ benutzt. Noch mal: In diesem Bericht steht dazu - das behaupte ich jetzt - jedenfalls für Fragestellung 1 und 4 nichts.

Gibt es weitere Punkte? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann danke ich Ihnen noch einmal ganz herzlich, dass Sie sich die Mühe und auf den Weg nach Köln gemacht haben, um uns bei der Erörterung Rede und Antwort zu stehen. Ich denke, wir sind einen Schritt weitergekommen, und hoffe, dass wir ein paar Ansatzpunkte angehen und weiterverfolgen können, sodass wir dann zu einem Bericht kommen, der dem Gemeinsamen Bundesausschuss bei seiner Entscheidungsfindung helfen kann.

In diesem Sinne: Einen schönen Tag noch und gute Heimfahrt. Danke.

## **Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG) .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.2 – 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) .....</b>	<b>A 6</b>
<b>A.1.3 – Kompetenz-Centrum Onkologie, Medizinischer Dienst der     Krankenversicherung Nordrhein .....</b>	<b>A 17</b>
<b>A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....</b>	<b>A 35</b>
<b>A.2.1 – Günther, Andreas .....</b>	<b>A 35</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)**

#### **Autoren:**

- Acikgöz, Özlem
- Klammt, Sebastian

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
-Stellungnahme zum Vorbericht <N17-02>  
Im Mediapark 8 (Köln Turm)

50670 Köln

vorab per E-Mail

**Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum Vorbericht N17-02  
„Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-  
Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit, zum oben genannten Vorbericht Stellung nehmen zu können, bedanken wir uns. Unter Berücksichtigung sowohl der zeitlichen Begrenzung für eine Stellungnahme und andererseits der Komplexität und des Umfangs des Berichtes möchten wir einige für uns besonders auffällige Punkte adressieren.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut am 16.03.2017 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation bei Non-Hodgkin-Lymphomen zu vier aufgeführten Fragestellungen beauftragt.

In der Auftragskonkretisierung des G-BA wurde für die Definition der Zielpopulation hinsichtlich aller vier Fragestellungen explizit auf die Studie DSHNHL R3 verwiesen. In diese randomisiert durchgeführten Studie wurden 84 Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B- oder T-Zell-Lymphom eingeschlossen, die in verschiedenen Tumorstadien (refraktär, früh-rezidiert oder rezidiert nach autologer Stammzelltransplantation) alle eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Publiziert wurden die Ergebnisse dieser Studie im Juni 2014 im Lancet Oncology. Interessanterweise werden die Ergebnisse dieser Studie in ihrem Bericht nicht berücksichtigt. Die entsprechende Literaturreferenz findet sich in Ihrer `Liste der ausgeschlossenen Publikationen der umfassenden Informationsbeschaffung mit Ausschlussgründen; nicht E1` (Nummer 173 im Abschnitt A 6.4), somit wird als nicht zutreffendes Einschlusskriterium die Population angegeben. Es ist anhand der Ausführungen im Vorbericht für uns nicht nachvollziehbar, inwiefern eine Studie, die eine explizite Erwähnung in der Konkretisierung unter dem Gesichtspunkt der Zielpopulation findet, in die Bewertung nicht eingeschlossen wurde.

Wir sehen die in der DSHNHL R3 - Studie gewonnenen Daten als relevant für die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven NHL an. Im Vorbericht wird auf S. 62 erwähnt, dass eine Studienanfrage an die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome bezüglich dieser Studie gestellt wurde, auf die keine Rückmeldung erfolgte. Im gleichen Abschnitt (A3.1.2.2) wird aber auch erwähnt, dass eine anderweitige Anfrage an dieselbe Studiengruppe zu einem Ergebnis geführt hat. Wir halten es unter Berücksichtigung der sich für uns darstellenden Relevanz dieser Studie für die Bewertung für angebracht, diese Studie in die Bewertung mit einzubeziehen und bei bestehender Notwendigkeit für Daten, die über die in der Publikation aufgeführten hinausgehen, einen erneuten Versuch zu unternehmen, diese Informationen zu erhalten.

Auch die AATT Studie (Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy; Schmitz N et al.) wurde im Vorbericht nicht in die Bewertung aufgenommen. Als Grund wird ausweislich der Erwähnung als Referenz 12 im Abschnitt A6.4 (Nicht E6) angegeben, dass das Einschlusskriterium einer Vollpublikation nicht erfüllt war. Wir halten auch diese Studie nach unserer Einschätzung für relevant. Auch das IQWiG scheint dieser Studie anhand der vorliegenden Informationen eine gewisse potentielle Bedeutung zuzumessen; zumindest wurde diesbezüglich eine Anfrage an die Studiengruppe gestellt (A3.1.2.2, S. 62). Auch für diese Studie regen wir an, dass die Daten dieser Studie mit in die Bewertung einbezogen werden und in Erweiterung der Anfrage an die Studiengruppe vielleicht eine Autorenanfrage gestellt wird, welches auch hierfür ausweislich der Tabelle 6 S. 63 bisher nicht erfolgt ist.

Im Bericht wird unter A1.1 angemerkt, dass in die Bearbeitung des Projekts externe Sachverständige eingebunden wurden. Mangels weiterführender Informationen kann auf Ebene des Vorberichts leider nicht beurteilt werden, ob hierbei auch klinische Expertise eingebunden wurde. Insbesondere in diesem speziellen klinischen Anwendungsgebiet, dass von einem heterogenen Patientenkollektiv, oftmals begrenzten Therapiemöglichkeiten und heterogenen, teils schicksalhaften Krankheitsverläufen geprägt ist, sollten Aussagen zum Nutzen einer Stammzelltransplantation nicht ohne Einbindung klinischer Expertise erfolgen. Daher gehen wir davon aus, dass im Abschlussbericht die entsprechende Einbindung nachvollziehbar dargelegt sein wird.

Unter Punkt A4.2 (Kritische Reflexion des Vorgehens) werden unter dem Punkt Grenzen des Berichtes Wünsche von Patientinnen und Patienten erwähnt, die im Rahmen von Konsultationen mit Betroffenen thematisiert wurden. Als Wunsch nach einer Verbesserung der Begleitumstände der allogenen Stammzelltransplantation werden hier z. B. das Krankenhausessen, das Entlassmanagement und die Möglichkeiten der Inanspruchnahme von folgenden Rehabilitationsmaßnahmen angeführt. Eine Verbesserung der Begleitumstände der Stammzelltransplantation entspricht ohne Zweifel dem Wunsch aller Beteiligten und Betroffenen. Jedoch ist die bloße Anführung dieser Wünsche in einem Bericht, der evidenzbasiert den Nutzen der Methode anhand patientenrelevanter Endpunkte bewerten soll, aus unserer Sicht nicht zielführend. Wir empfehlen, die entsprechenden Abschnitte zu löschen, auch weil sie unter einer Überschrift, die eine kritische Reflexion des IQWiG mit der Erstellung des Berichtes suggeriert, nicht die Erwartungen des Lesers erfüllen.

Des Weiteren möchten wir anregen, eine Verankerung der bloßen Feststellung im Fazit, dass nach allogener Stammzelltransplantation häufiger GvHDs auftreten als ohne allogene Stammzelltransplantation, zu überdenken. Diese Erkenntnis ist wenig

überraschend und eine Wertung als Anhaltspunkt für einen Schaden – in Anbetracht der oftmals bestehenden schicksalshaften Verläufe dieser Patientinnen und Patienten – hier in der kurzen Darstellung wenig differenziert dargestellt.

Die vom IQWiG für die Bearbeitung der Fragestellung beanspruchte Zeit ist sicherlich nachvollziehbar. Es empfiehlt sich aber, auch den Stellungnehmern die benötigte Zeit einzuräumen, um diesen umfangreichen Bericht vollständig würdigen zu können. Daher möchten wir darauf hinweisen, dass unsere Ausführungen vor dem Hintergrund der Komplexität der Fragestellung und des erheblichen Umfangs des Vorberichts als nicht abschließend anzusehen sind und wir uns daher vorbehalten, ggf. weitere Aspekte in zukünftige Diskussionsprozesse einzubringen.

Diese Stellungnahme ist zudem als eine institutionelle Meinungsäußerung aufzufassen, an der verschiedene Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der DKG beteiligt waren.

Mit freundlichen Grüßen  
Der Hauptgeschäftsführer  
Im Auftrag



Özlem Acikgöz  
Stellvertretende Geschäftsführerin  
Dezernat Medizin II



PD Dr. Sebastian Klammt  
Referent  
Dezernat Medizin II

**A.1.2 – 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)**

**Autoren:**

- Dreger, Peter
- Kröger, Nicolaus
- Wörmann, Bernhard

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **IQWiG**

### **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Im Mediapark 8

50670 Köln



14. August 2018

**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 Vorbericht**

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

veröffentlicht am 17. Juli 2018

[N17-02]

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Kritikpunkte
  - 4.1. Besonderheiten der allogenen Stammzelltransplantation (allogene HSZT)
  - 4.2. Methodik
    - 4.2.1. Definition von Endpunkten
    - 4.2.2. Definition von Bewertungskriterien
  - 4.3. Auswahl der berücksichtigten Studien
    - 4.3.1. Kriterien
    - 4.3.2. Fachliche / handwerkliche Defizite
5. Einbeziehung von externen Sachverständigen
6. Schlussbemerkung
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 16. März 2017 mit der Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Lymphomen und bei T-Zell-Lymphomen beauftragt. Das IQWiG hat am 17. Juli 2018 einen Vorbericht vorgelegt. Einen Überblick über die vom G-BA gestellten Fragen und das jeweilige Fazit im Vorbericht des IQWiG gibt *Tabelle 1*.

**Tabelle 1: Fragestellungen des G-BA und Fazit des IQWiG-Vorberichtes**

Frage	Entität	Krankheitsstatus	Vergleichstherapie	Fazit des IQWiG
1	Aggressives B-Zell-Lymphom (ausgenommen ZNS-Lymphome)	Refraktärität oder Rezidiv nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation	Therapie ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf)	kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben
2		Refraktärität oder Rezidiv nach Vortherapie ohne Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation	Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation	kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge
3	T-Zell-Lymphom (ausgenommen kutane Lymphome)	Erstlinientherapie	systemische Therapie allein oder in Kombination mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation	keine Aussage
4		refraktär oder rezidiviert nach systemischer Therapie	Therapie ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf)	kein Anhaltspunkt für Nutzen oder Schaden hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge

Die Beauftragung des G-BA und die Fragestellungen sind insgesamt nachvollziehbar, vor allem angesichts des Aufwands einer allogenen Stammzelltransplantation und der derzeit raschen Entwicklung weiterer wirksamer Therapieverfahren. Der Vorbericht des IQWiG weist allerdings große fachliche und methodische Defizite auf. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation von aggressiven B-Zell-Lymphomen und von T-Zell-Lymphomen ist ein Standardverfahren bzw. eine wertvolle klinische Option bei definierten Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf und krankheitsbedingter, kurzer Lebenserwartung.
- Die Gesamtbewertung von aggressiven B-Zell-Lymphomen und von T-Zell-Lymphomen als jeweils einer Entität entspricht nicht dem Stand des Wissens. Diese Lymphome bestehen aus biologisch und klinisch sehr unterschiedlichen Krankheitsentitäten. Eine Bewertung muss differenziert erfolgen, bei den B-Zell-Lymphomen z. B. getrennt für diffus großzellige und für Mantelzell-Lymphome. Bei der Zulassung von Arzneimitteln und deren Bewertung wird diese Differenzierung vom G-BA bereits vorgenommen.
- Es fehlt eine angemessene und gut begründete Methodik. Geeigneter Endpunkt für den Einfluss der allogenen Stammzelltransplantation ist die Überlebensrate nach einer definierten Zeit, z. B. nach 3 oder 5 Jahren, zusammen mit der Bewertung der Frühmortalität und der Lebensqualität. Eine solch klare Endpunktdefinition als Basis einer stringenten Bewertung wurde in dem Vorbericht nicht vorgenommen. Das Kriterium eines „dramatischen Effektes“ wurde nicht für diesen Endpunkt entwickelt und validiert.
- Die Auswahl der publizierten Studien für die Auswertung ist uneinheitlich und nicht immer nachvollziehbar. Die Zuordnung der Patientenkollektive zu den Fragestellungen des G-BA erscheint an einigen Stellen fehlerhaft.

Dieser Vorbericht des IQWiG ist in der vorliegenden Form nicht zur Beantwortung der vom G-BA gestellten Fragen geeignet.

## 2. Einleitung

Die malignen Lymphome sind eine biologisch und klinisch extrem heterogene Krankheitsgruppe. Die klinischen Verläufe reichen von Erkrankungen mit normaler Lebenserwartung bis zu foudroyanten Verläufen mit Tod innerhalb weniger Monate. Die traditionelle, biologische Einteilung in B- und T-Zell-Lymphome sowie die klinische Einteilung in indolente und aggressive Lymphome wurde in der seit 2016 gültigen WHO-Klassifikation durch eine hoch differenzierte, histopathologische, immunhistochemische und molekulargenetische Klassifikation abgelöst. Die Parameter der Klassifikation sind zunehmend prädiktiv für die Selektion der optimalen Therapie.

Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (allogene HSZT) ist ein etabliertes Therapieverfahren in der Behandlung maligner und nicht-maligner hämatologischer Erkrankungen. Sie ist immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose als alternative Behandlungsmaßnahmen assoziiert ist. Abgewogen wird das krankheitsspezifische Mortalitätsrisiko gegenüber dem transplantations-assoziierten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko<sup>1</sup>. Dies bedeutet zum einen, dass die Indikationsstellung zur allogenen HSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantations-spezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird. Zum anderen impliziert dies, dass mit der stetigen Innovation alternativer Therapieoptionen und der Verbesserung und Erweiterung der verfügbaren Transplantationsverfahren auch die Indikationsstellung kontinuierlich reevaluiert werden muss.

## 3. Stand des Wissens

Zu den Fragestellungen 1, 2 und 4 weichen die Aussagen des vorliegenden Berichtes substantiell von denen aller einschlägigen Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften ab. Die Leitlinien sehen hier die allogene SZT als Standardverfahren oder wertvolle klinische Option vor. Eine Übersicht hierzu gibt die nachfolgende *Tabelle 2*.

**Tabelle 2: Ergebnisse und Empfehlungen zur allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**

Leitlinie(n)	DGHO/DAG-KBT 2016 1	EBMT 2015/2018¶ 2	ASBMT 2015 <sup>3</sup>	ESMO 2015-2017 4 5 6	Entitäts-spezifische Empfehlung	3-Jahres ÜLR nach allogener HSZT	3-Jahres ÜLR Referenz
DLBCL R/R nach auto (1)	S	S	C	CO (IIIB)		<b>37%-54%</b> [30] <sup>7</sup> [31] <sup>8</sup> [32] <sup>9</sup> NE <sup>10</sup>	<b>20%-26%</b> [35] <sup>11</sup> [34] <sup>12</sup> NE <sup>13</sup> NE <sup>14</sup>
MCL R/R nach auto (1)	S	S	C	CO (IIIB)	S <sup>15</sup>	<b>34%-55% (5y)</b> [36] <sup>16</sup> [481] <sup>17</sup> [81] <sup>18*</sup> NE <sup>19*</sup>	<b>16% (5y)</b> [36] <sup>16</sup>
DLBCL R/R statt auto (2)	CO	CO	C	CO (IIIB)		<b>26%-52%</b> [40][41] [42] 20	<b>54%-60%</b> [40][41] [42] 20

MCL R/R statt auto (2)	CO	CO	S	CO (IIIB)	CO <sup>15</sup>	<b>31%-55% (5y)</b> [52] <sup>21</sup> [48] <sup>22</sup> [81] <sup>18*</sup> NE <sup>19*</sup>	<b>35%-44% (5y)</b> [52] <sup>21</sup> [48] <sup>22</sup>
PTCL 1. Li- nie (3); nicht HSTL	CO/CT¶	CO	C	CT		<b>41%</b> [Nicht E6 #12] <sup>23</sup> NE <sup>24</sup>	<b>58%</b> [Nicht E6 #12] <sup>23</sup> NE <sup>24</sup>
PTCL 1. Li- nie (3); HSTL				CO	Strongly recom- mended <sup>25</sup>	<b>54%</b> [95] <sup>26</sup>	<b>7%-14%</b> [95] <sup>26</sup> [A6.2] <sup>27</sup> NE <sup>28</sup>
PTCL R/R (4)	S	S	C	CO (IIIB)	Strongly recom- mended <sup>25</sup>	<b>33%-80% (5y)</b> Übersicht <sup>24</sup> [143] <sup>29</sup> NE <sup>30</sup>	<b>0%-32% (5y)</b> [A6.1] <sup>31</sup> [A6.2] <sup>32</sup> NE <sup>33</sup> [143] <sup>29</sup> NE <sup>30</sup>

¶ Die 2018er Edition befindet sich derzeit in Vorbereitung und weicht an den mit ¶ gekennzeichneten Stellen von der 2015er Edition ab.

\* nur 50% bzw. 46% hatten vorher eine autologe HSZT erhalten; da dies aber keinen Einfluss auf irgendeinen der untersuchten Endpunkte hatte, dürfen diese Studien für diese Fragestellung herangezogen werden.

Angaben in eckigen Klammern beziehen sich auf die Literaturangaben im Vorbericht, hochgestellte Angaben auf die Literaturreferenzen dieser Stellungnahme. Die in der Tabelle zitierten Referenzen stellen nur eine Auswahl der verfügbaren Literatur dar. Berücksichtigt wurden präferenziell die Studien mit den jeweils höchsten Fallzahlen, sofern das Publikationsdatum nicht länger als 10 Jahre zurücklag. Nicht berücksichtigt wurden außerdem Studien zu chimären Antigenrezeptor-modifizierten T-Zellen (CARTs), da hier trotz guter Studienqualität und unmittelbar bevorstehender EU-Zulassung zur Drittlinientherapie beim DLBCL Fallzahlen und Beobachtungszeit noch zu begrenzt erscheinen, um als valide Vergleichsgröße zur allogenen HSZT dienen zu können<sup>34</sup>.

Legende: ASBMT, American Society for Blood and Marrow Transplantation; DAG-KBT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation; C, „Standard of Care, Clinical Evidence Available – evidence from sufficiently large cohort studies available“<sup>3</sup>; CO, „Clinical Option – efficacy and acceptable toxicity shown in small cohort studies“<sup>2</sup>; CT, nur in Studien; DLBCL, diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; ESMO, European Society for Medical Oncology; MCL, Mantelzell-Lymphom; NE, im Vorbericht nicht erwähnt (da erst nach dem Stichtag oder nur als Abstract publiziert oder aus unbekanntem Gründen); PTCL, peripheres T-Zell-Lymphom; S, Standardindikation

Ein grundsätzliches Problem der in der Tabelle gespiegelten Methodik der pauschalen Gegenüberstellung von allogener HSZT und Vergleichsmodalitäten besteht darin, dass die untersuchten Entitäten sämtlich eine große biologische Heterogenität aufweisen, die große Unterschiede schon in der konventionellen Therapie, besonders aber im Stellenwert der allogenen HSZT, nach sich ziehen und eine globale Bewertung eigentlich unmöglich macht. Dies trifft in besonderem Maße für die T-NHL zu. Als Beispiel ist die herausragende Bedeutung der allogenen HSZT für das hepatosplenische T-Zell-Lymphom (HSTL) zu nennen, das zur Veranschaulichung in der *Tabelle 2* separat dargestellt ist..

Ein weiteres Problem bei den Fragestellungen 2 und 3 besteht darin, dass der Beurteilung mangels randomisierter klinischer Studien (RCTs) Kohortenvergleiche zugrunde gelegt werden müssen. Hier ist von einem erheblichen Bias zuungunsten der wesentlich aufwändigeren und risikoreicheren allogenen HSZT auszugehen, d.h. sie wird eher bei Patienten fortgeschrittenerer bzw. schlechter ansprechender Erkrankung in Betracht gezogen, während die autologe HSZT den günstigeren Patienten vorbehalten bleibt. Dieser Effekt lässt sich auch durch multivariate Adjustierung bekannter Risikofaktoren nicht sicher neutralisieren. Dies erklärt, warum die allogene HSZT zu diesen Indikationen als Option (nicht als Standard) in den Leitlinien geführt wird, obwohl keine Daten vorliegen, die eine Überlegenheit der allogenen Transplantation gegenüber den alternativen therapeutischen Verfahren beweisen.

## 4. Kritikpunkte

### 4. 1. Besonderheiten der allogenen Stammzelltransplantation (allogene HSZT)

Das Wirkprinzip der allogenen HSZT besteht im immuntherapeutischen Effekt der mit dem Transplantat übertragenen Spenderlymphozyten und unterscheidet sich damit fundamental von den rein zytotoxischen Mechanismen der Chemotherapie einschließlich der Hochdosischemotherapie mit autologen HSZT. Dieser sogenannte GVL- (Graft-versus-Lymphom-) Effekt entfaltet seine Wirkung in der Regel erst etliche Monate nach der Transplantation nach Absetzen der systemischen Immunsuppression. Auf der anderen Seite treten die durch die Immunaktivität der Transplantates (akute Graft-versus-Host-Reaktion, GVHR) und die durch die Konditionierung bedingten Komplikationen der allogenen HSZT überwiegend in der Frühphase (wenige Tage bis Monate) nach der Transplantation auf. Aus dem zeitlich divergierenden Auftreten von Akuttoxizität, akuter GVHD und GVL-Effekt nach allogener HSZT ergeben sich typischerweise biphasische Kurven für alle Überlebensendpunkte im Sinne eines steilen Abfalls von PFS und OS bzw. eines steilen Anstieges von Rezidiv und NRM-Inzidenz unmittelbar nach der Transplantation mit der Ausbildung von Plateaus im längeren Verlauf. Dieser Effekt ist bei allen Indikationen der allogenen Transplantation zu beobachten und wird im Langzeitverlauf besonders deutlich. Man beachte das nahezu komplette Fehlen von Rezidivereignissen jenseits der 5-Jahres-Landmarke in den für den aktuellen Bericht wichtigen Studien von Vaughn<sup>18</sup>, Robinson<sup>19</sup>, Tam<sup>21</sup> (sämtlich zum MCL), Rohlfing<sup>30</sup> (zum PTCL), und Glaß<sup>35</sup> (zu aggressiven B- und T-Zell-Lymphomen). Dies impliziert, dass sich systematisch die Vorteile der allogenen HSZT erst mit zunehmender Beobachtungsdauer entfalten. Diese Tatsache ist bei der Analysemethodik zwingend zu berücksichtigen.

### 4. 2. Methodik

#### 4. 2. 1. Definition von Endpunkten

Das Gesamtüberleben ist ein geeigneter Endpunkt bei der Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation. In Studienpopulationen kann sich der Einfluss einer Therapieintervention auf das Überleben in drei Parametern ausdrücken:

- mediane Überlebenszeit
- Überlebensrate nach einer definierten Zeit
- Hazard Ratio der Gesamtüberlebenszeit

Wir haben das in einer früheren Schrift ausführlicher diskutiert<sup>37</sup>. Bei der Bewertung von potenziell kurativen Therapiemaßnahmen, speziell im Vergleich zu regelhaft nicht kurativen Therapiemaßnahmen ist der Vergleich nur der medianen Überlebenszeiten häufig irreführend. Dies gilt umso mehr, wenn es sich bei der potenziell kurativen Maßnahme um ein Wirkprinzip handelt, das durch eine unmittelbar einsetzende Toxizität, aber eine in Form des GVL-Effekts verzögert einsetzende Tumorstärke charakterisiert ist, die sich typischerweise in einem biphasischen Überlebenskurvenverlauf mit Plateaubildung äußert. Dies trifft für die allogene HSZT in besonderem Maße zu. Deshalb sind für den Vergleich von Ergebnissen der allogenen HSZT gegenüber konventioneller Modalitäten statistische Methoden anzuwenden, die sowohl mittelfristige, besser langfristige Überlebensraten anstatt oder zumindest zusätzlich zu den medianen Überlebenszeiten prüfen.

#### 4. 2. 2. Definition von Bewertungskriterien

Die Verantwortlichen für den IQWiG-Vorbericht haben in ihrem Methodenteil festgelegt, dass „Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe (retrospektive vergleichende Kohortenstudien, historisch vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien) nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich sind.“ In einem Methodenpapier des IQWiG zur Nutzenbewertung neuer Arzneimittel wird zur Beschreibung eines dramatischen Effektes auf eine Publikation aus dem Jahr 2007 referenziert<sup>38</sup>. Darin wurde nach Auswertung historischer Beispiele aus der ganzen Breite der Medizin als Maß für einen dramatischen

Effekt in nicht-vergleichenden Studien ein „Signal to Noise“-Verhältnis von  $\geq 10$  vorgeschlagen. Die gewählten Beispiele hatten nicht das Gesamtüberleben als Endpunkt. Praktisch würde die Anwendung dieses methodischen Ansatzes bedeuten, dass bei einer 3-Jahres-Überlebensrate von 10% in der Vergleichsgruppe die Interventionsgruppe auf eine Überlebensrate von mindestens 100% kommen müsste.

Wendet man das unter 4.2.1 vorgeschlagene Vorgehen auf die von den Verfassern ausgewählten Studien an, ergeben sich zu Fragestellung 1 bzw. 4 für das MCL 5-Jahresüberlebensraten von 16% vs. 34% [36], für das DLBCL 3-Jahresüberlebensraten von 20% vs 37%-53% [30,32,34,35], und für das PTCL 5-Jahresüberlebensraten von 0-32% vs 33%-80%, jeweils zugunsten der allogenen HSZT. Diese Unterschiede sind klinisch höchst relevant (und für betroffene Patienten ganz sicher „dramatisch“) und somit Standard-definierend, insbesondere da es keine Unterschiede im medianen Überleben zuungunsten der allogenen HSZT gibt, sich die Überlebenskurven also nicht überschneiden.

### 4. 3. Auswahl der berücksichtigten Studien

#### 4. 3. 1. Kriterien

Die Kriterien, nach denen Studien identifiziert und für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, bleiben trotz umfänglicher Erläuterung fragwürdig. So wird zur Frage 4 eine Studie berücksichtigt mit insgesamt 20 Patienten mit T-NHL unterschiedlicher Subspezifität, die in einem einzigen Zentrum über einen Zeitraum von 18 Jahren autolog oder allogene in erster oder späterer Linie transplantiert wurden. Es ist offensichtlich, dass derartige Daten nur zu sehr begrenzten Schlussfolgerungen Anlass geben können, was sich auch darin widerspiegelt, dass sie lediglich in einem Journal mit einem Impactfaktor von 0,474 publiziert werden konnten [54]. Demgegenüber wird eine qualitativ wesentlich hochwertigere Studie mit 321 Patienten, die das Überleben von Patienten mit PTCL-NOS oder AITL vom Rezidivzeitpunkt hinsichtlich später erfolgter Transplantationen vergleicht [143]<sup>29</sup>, mit einer nicht nachvollziehbaren Begründung ausgeschlossen: *„Für einen Vergleich erschien die Studie bei beiden Subentitäten aufgrund des Gesamtbildes (Unterschiede in den Baseline-daten und in der Ergebnisdarstellung) ungeeignet, so dass von einer Darstellung abgesehen wurde.“* In dieser Studie wurden große Unterschiede in der Überlebensrate zugunsten der allogenen HSZT gezeigt, die inzwischen in einer nach Redaktionsschluss publizierten, ähnlich angelegten Studie eindrucksvoll bestätigt werden<sup>30</sup>. Wegen der kontinuierlichen Verbesserung der Ergebnisse der allogenen Transplantation aufgrund methodischer Weiterentwicklung und Optimierung der Supportivtherapie<sup>38;39</sup> erscheint generell die Berücksichtigung von Studien, die 10 Jahre oder älter sind, nicht sinnvoll.

#### 4. 3. 2. Fachliche / handwerkliche Defizite

Bei den Auswertungen publizierter Studien sind praktische Fehler aufgetreten. Beispiele sind:

- Vaughn et al. [81]<sup>18</sup>: Diese Studie wurde nicht einbezogen, beinhaltet aber eine Langzeitnachbeobachtung aller Patienten der berücksichtigten Studie [33]. Als Begründung wird angegeben, dass *„Die Publikation Vaughn 2015 aus demselben Grund nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen wurde wie Avivi 2014 [39]. In diesen Publikationen stellen die berichtsrelevanten Patienten nur ein Teil-Kollektiv der Gesamtstichprobe dar, für die keine separaten Baseline-Charakteristika berichtet wurden.“* Die separaten Baseline-Charakteristika für [81] finden sich jedoch in [33].
- Beitinjahed et al., 2017 [53]: Im Gegensatz zur Auffassung der Verfasser des Vorberichtes bedeutet *„frontline consolidation during their first remission“* keineswegs, dass sich diese Patienten in der ersten Therapielinie befinden, zumal es später im Text heißt, dass die Mehrzahl dieser Patienten *„primary induction failure/CR ...or partial response to salvage treatment“* aufwies. Somit lässt sich dieses Teilkollektiv entgegen der Auffassung der Autoren eben gerade nicht Fragestellung 3 zuordnen.

- Smith et al., 2013 [55]<sup>31</sup>: Im Gegensatz zur Auffassung der Autoren des Vorberichtes lässt sich der Originalpublikation eine klare Zuordnung erste vs spätere Linie entnehmen.

Diese Fehler haben Einfluss auf das Fazit.

## 5. Einbeziehung von externen Sachverständigen

Der Vorbericht des IQWiG ist umfangreich. Am Anfang des Vorberichtes wird konstatiert, dass dieses Dokument unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt wurde. Die Namen der Sachverständigen werden im Dokument nicht genannt. Dieses Vorgehen weicht vom Vorgehen bei anderen, vom G-BA beauftragten Berichten z. B. im Rahmen der frühen Nutzenbewertung neuer Arzneimittel, ab.

Angesichts der oben aufgeführten, substanziellen Mängel ist unklar, welchen Einfluss die postulierte Einbeziehung von Lymphom- und Transplantationsexperten auf diese Version des Vorberichtes hatte.

## 6. Schlussbemerkung

Die durch das Fehlen prospektiv-randomisierter Studien bedingte schlechte Evidenzlage in diesem Feld bleibt eine bedauernswerte Tatsache und eine beständige Herausforderung. Zukunftsweisend erscheint nicht die Exegese weiterer retrospektiver Kohortenstudien sondern die Generierung neuer, valider Daten auf höchstem Evidenzlevel. Die Verfasser dieser Stellungnahme und die durch sie vertretenen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und -gruppen sind hoch interessiert, hierzu geeignete Studien durchzuführen. Die allogene Transplantation ist jedoch kein von der Pharmaindustrie kommerziell verwertbares Verfahren. Hieraus resultiert ihr offensichtliches Desinteresse, Studien zur Prüfung und Weiterentwicklung der allogenen HSZT zu realisieren. Daher halten wir es für geboten, über eine Finanzierung von Studien im Transplantationsbereich durch öffentliche Geldgeber nachzudenken. Nur auf diesem Wege könnte die rationale Basis zur Indikationsstellung der allogenen Transplantation bei Patienten mit Lymphomen und anderen Entitäten verbreitert werden.

Abschließend möchten wir anregen, im Interesse eines zielführenden Ablaufs des Verfahrens künftig die Parteien, die durch eine Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan ihr Interesse am Berichtsgegenstand zu erkennen gegeben haben, aktiv von der Publikation des vorläufigen Berichts in Kenntnis zu setzen, um ihnen eine Stellungnahme mit ausreichendem Zeitfenster zu ermöglichen.

## 7. Literatur

1. Dreger, P., Beelen, D., Bornhäuser M, Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J., and Zeiser, R. Allogene Stammzelltransplantation - Indikationen. 2016. Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@@view/html/index.html>
2. Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Haematological Diseases, Solid Tumours and Immune Disorders: Current Practice in Europe 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50:1037-1056. DOI: [10.1038/bmt.2015.6](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6)
3. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol.Blood Marrow Transplant 2015;21:1863-1869. DOI: [10.1016/j.bbmt.2015.07.032](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032)
4. 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)
5. 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)

6. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v108-v115. DOI: [10.1093/annonc/mdv201](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv201)
7. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br.J Haematol.* 2016;174:235-248.
8. Rigacci L, Puccini B, Doderio A et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91:931-940.
9. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic Stem-Cell Transplantation As Salvage Therapy for Patients With Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Relapsing After an Autologous Stem-Cell Transplantation: An Analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J.Clin.Oncol.* 2011;29:1342-1348.
10. Hamadani M, Ahn KW, Litovich C et al. Post-Transplant Cyclophosphamide (PT-Cy) based Haploidentical Transplantation (haploHCT) as Alternative to Matched Sibling (MSD) or Matched Unrelated Donor (MUD) HCT for Diffused Large B-cell Lymphoma (DLBCL): A CIBMTR & EBMT Analysis [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36:7056.\*
11. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:216-221.
12. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am.J Hematol* 2013;88:890-894.
13. Gonzalez-Barca E, Boumendil A, Blaise D et al. Management and Outcome of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Relapsed after Autologous Hemopoietic Stem Cell Transplantation (auto-HSCT): A Retrospective Analysis of the Lymphoma Working Party (LWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [abstract]. *Blood* 2017;130:2025.\*
14. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800-1808.
15. Robinson S, Dreger P, Caballero D et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2015;29:464-473.
16. Dietrich S, Boumendil A, Finel H et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem cell transplantation: A retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol* 2014;25:1053-1058.
17. Tessoulin B, Ceballos P, Chevallier P et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with mantle cell lymphoma who failed autologous stem cell transplantation: a national survey of the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1184-1190.
18. Vaughn JE, Sorrow ML, Storer BE et al. Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer* 2015;121:3709-3716.
19. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:617-624.
20. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:365-371.
21. Tam CS, Bassett R, Ledesma C et al. Mature results of the MD Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113:4144-4452.

22. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J et al. Autologous or Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J Clin Oncol* 2013;32:273-281.
23. Schmitz N, Nickelsen M, Altmann B et al. Allogeneic or autologous transplantation as firstline therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the AATT trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2015;33:8507.\*
24. Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for T-cell lymphomas. *Blood* 132:245-253, 2018. DOI: [10.1182/blood-2018-01-791335](https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-791335)
25. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1826-1838. DOI: [10.1016/j.bbmt.2017.07.027](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.07.027)
26. Zino E, Frumento G, Markt S et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood* 2004;103:1417-1424.
27. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000;14:991-997
28. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102:4261-4269.
29. Chihara D, Fanale MA, Miranda RN et al. The survival outcome of patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br.J.Haematol.* 2017;176:750-758.
30. Rohlfing S, Dietrich S, Witzens-Harig M et al. The impact of stem cell transplantation on the natural course of peripheral T-cell lymphoma: a real-world experience. *Ann.Hematol.* 2018;97:1241-1250. DOI: [10.1007/s00277-018-3288-7](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3288-7)
31. Smith SM, Burns LJ, van BK et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3100-3109.
32. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014;124:1570-1577.
33. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:1970-1976.
34. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene CiloleuceL CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2017;377:2531-2544. DOI: [10.1056/NEJMoa1707447](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447)
35. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:757-766. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70161-5)
36. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2. [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf) . 2013. Ref Type: Internet Communication
37. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-351. DOI: [10.1136/bmj.39070.527986.68](https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68)
38. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N.Engl.J.Med.* 2010;363:2091-2101. DOI: [10.1056/NEJMoa1004383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004383)

39. Hahn T, McCarthy PL, Jr., Hassebroek A et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. J Clin Oncol 2013;31:2437-2449.

*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)

Prof. Dr. Bertram Glaß  
(Sprecher der AG Aggressive B-Zell-Lymphome der GLA)

Prof. Dr. Markus Löffler  
(Sprecher der AG Bioinformatik und Modellierung der GLA)

Prof. Dr. Norbert Schmitz  
(Sektretär der GLA)

Prof. Dr. Lorenz Trümper  
(Vorsitzender der GLA)

Prof. Dr. Gerald Wulf  
(Sprecher der AG T-Zell-Lymphome 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. med. Bernhard Wörmann  
(Medizinischer Leiter – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)

### **A.1.3 – Kompetenz-Centrum Onkologie, Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein**

#### **Autoren:**

- Heyll, Axel
- Hilgenfeld, Eva
- Zimmer, Barbara

KC Onkologie – Postfach 10 37 44 – 40028 Düsseldorf

Institut für  
Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Vorab zusätzlich als E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

D/ GKV-Spitzenverband, Abt. Medizin, Dr. Matthias Dettloff  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Stellungnahme zum Bericht des Instituts für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen „Allogene  
Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-  
Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“  
Vorbericht N17-02, Version 1.0, Stand 10.07.2018**

Auftraggeber: Dr. Matthias Dettloff, GKV-Spitzenverband,  
Berlin

KCO-Eingangsnummer: [REDACTED]

**Kompetenz-Centrum Onkologie**  
des GKV-Spitzenverbandes  
und der Gemeinschaft der  
Medizinischen Dienste der  
Krankenversicherung

**Prof. Dr. med. Axel Heyll**  
Leiter

**Dr. med. Barbara Zimmer MPH, MA**  
Stellvertretende Leiterin

**Postanschrift**  
Postfach 10 37 44  
40028 Düsseldorf

**Besucheranschrift**  
Berliner Allee 52  
40212 Düsseldorf

**Telefon** 0211 13 82-451, 452, 459  
**Telefax** 0211 13 82-461

[infokco@mdk-nordrhein.de](mailto:infokco@mdk-nordrhein.de)  
[www.kkonkologie.de](http://www.kkonkologie.de)

**Datum**  
09.08.2018

**Ihr Ansprechpartner**  
[REDACTED]

**Unser Zeichen**  
[REDACTED]



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hintergrund des Auftrags an das IQWiG .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Bewertung des IQWiG-Vorberichts zur allogenen Stammzelltransplantation bei B-NHL .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Bewertung des IQWiG-Vorberichts zur allogenen Stammzelltransplantation bei T-NHL .....</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>16</b>

## 1 Hintergrund des Auftrags an das IQWiG

Hintergrund der Beauftragung des IQWiG durch die AG SZT<sup>1</sup> beim G-BA waren zwei Publikationen von Studienauswertungen, die ggf. versorgungsrelevante Konsequenzen haben könnten:

- Glass B et al., Lancet Oncol 15:757-766, 2014
- Schmitz N et al., J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8507, ASCO 2015)

Glass B et al. beschrieben die Endauswertung der DSHNHL-R3-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit großzelligen bzw. aggressiven rezidierten oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen mit ungünstiger Prognose zur Behandlung mit allogener SZT. Alle Patientinnen und Patienten waren umfangreich vorbehandelt worden, im Median hatten sie 4 vorherige Behandlungslinien erhalten (mindestens 3), 53 % hatten zuvor Hochdosis-Chemotherapie und autologe SZT erhalten. Die Behandlungsergebnisse waren günstig. Dies galt insbesondere auch für die Untergruppe von 46 Patientinnen und Patienten, deren Lymphom nicht auf Chemotherapie angesprochen hatte („refraktär“). Die Überlebensrate in dieser Untergruppe lag nach 5 Jahren bei circa 30 % (abgelesen aus der Graphik des nur im Internet veröffentlichten Supplement). Es bestand kein signifikanter Unterschied zu Patientinnen und Patienten, die in Remission transplantiert worden waren und deren 5-Jahres-Überlebensrate bei circa 45 % lag. Ähnlich günstig war das Ergebnis für Patientinnen und Patienten, bei denen die Dauer der vorherigen Remission (z. B. nach autologer SZT) weniger als 12 Monate betragen hatte.

Häufig wird angenommen, dass Patientinnen und Patienten mit einem großzelligen Lymphom, die refraktär auf Chemotherapie sind oder ein sehr frühes Rezidiv nach autologer SZT oder der letzten Therapielinie erleiden, mit Medikamenten nicht mehr kurativ behandelt werden können und eine mediane Überlebenszeit von weniger als 12 Monaten aufweisen. Zumindest in diesen beiden Untergruppen könnte deshalb allogene SZT die einzige Therapieoption mit einem relevanten kurativen Potenzial sein und damit den anerkannten Therapiestandard darstellen. Angesichts der Verfügbarkeit CD19-gerichteter CAR-T-Zellen bei großzelligen B-Zell-Lymphomen hat diese Frage zusätzlich an Bedeutung gewonnen. In den beschriebenen Untergruppen ergibt sich mit CAR-T-Zellen eine neue Therapieoption, sodass im Hinblick auf zukünftige Phase 3-Studien mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen die Klärung des Stellenwertes der allogenen SZT für die sachgerechte Auswahl des Kontrollarms entscheidend ist.

Schmitz N et al. hatten auf dem Kongress der US-amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO) im Mai 2017 die Auswertung einer klinischen Studie der Phase 3 vorgestellt, die gemeinsam von der deutschen Studiengruppe DSHNHL und der französischen Studiengruppe LYSA durchgeführt worden war (AATT-Studie). Eingeschlossen worden waren Patientinnen und Patienten überwiegend mit peripheren T-Zell-Lymphomen - nicht anders klassifiziert (NOS), angioimmunoblastischen T-Zell-Lymphomen (AITL) und anaplastischem großzelligen Lymphom (ALCL, ALK-negativ). Nach Vorbehandlung mit dem CHOEP- und DHAP-Protokoll erhielten die Patienten nach Randomisation entweder eine autologe SZT nach Konditionierung mit BEAM oder eine allogene SZT nach Konditionierung mit FBC. Nach Einschluss von 58 Patientinnen und Patienten (autolog n=30, allogene n=28) wurde die Studie abgebrochen. Prüfhypothese war, dass durch allogene SZT im Vergleich zur autologen Transplantation das ereignisfreie Überleben nach 3 Jahren von 35% auf 60% verbessert wer-

---

<sup>1</sup> Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurde in diesem Dokument Stammzelltransplantation – außer in Überschriften - mit SZT abgekürzt

den konnte. Die Auswertung nach Einschluss von 58 Patientinnen und Patienten hatte aber gezeigt, dass ein solcher Vorteil nicht mehr erreicht werden konnte. Im Gegenteil, es zeigte sich sogar ein Trend im Langzeitüberleben zu Gunsten der Patientinnen und Patienten im Arm mit autologer SZT (nach 3 Jahren circa 55 % für autologe SZT und circa 40 % für allogene SZT,  $p=0,326$ ).

Auf Grundlage dieser Daten musste die Hypothese verworfen werden, dass sich bei Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom durch allogene SZT in der Erstlinie die Prognose dieser Patientinnen und Patienten verbessern lässt. Standard in der Versorgung bleibt somit unverändert konventionell dosierte Chemotherapie und bei Erreichen einer Remission Konsolidierung mit Hochdosis-therapie und autologer SZT.

Mehrere klinische Studien der Phase 2 hatten andererseits gezeigt, dass bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem T-Zell-Lymphom durch allogene SZT ein vergleichsweise günstiges Behandlungsergebnis mit einem relevanten Anteil von Langzeitremissionen erreicht werden kann. Somit ergab sich die Frage, ob es sich hierbei lediglich um eine Verzerrung durch Selektion der Patienten für allogene SZT handelt oder ob allogene SZT tatsächlich in dieser Indikation die Prognose der Patientinnen und Patienten verbessern kann. Die Daten der DSHNHL-R3-Studie, in die auch Patientinnen und Patienten mit T-NHL eingeschlossen waren, waren ähnlich wie die bei großzelligen B-Zell-Lymphomen (Angabe im Text, ohne dass diese Untergruppenanalyse gezeigt worden war), so dass auch hier, zumindest in bestimmten Untergruppen, allogene SZT die einzige Therapieoption mit einem gesicherten kurativen Potenzial darstellen könnte.

Dieser Hintergrund und die daraus abgeleitete Konkretisierung des Auftrags an das IQWiG wurden in der Sitzung der AG SZT des G-BA am 11.01.2017 mit zwei Vertretern des IQWiG diskutiert. Es wurde auch gleichzeitig darauf hingewiesen, dass zur Erledigung des Auftrags eine Kooperation mit der Studiengruppe DSHNHL notwendig ist, um die entsprechenden Untergruppenanalysen zur DSHNHL-R3-Studie durchführen zu können und weil das Ergebnis der AATT-Studie nur als Kongresspublikation vorlag.

Dennoch wurden beide Publikationen im Vorbericht des IQWiG nicht berücksichtigt. Die Publikation von Glass B et al. findet sich in A6.4 Liste der ausgeschlossenen Publikationen der umfassenden Informationsbeschaffung unter Nr. 173. Ausschlussgrund war „nicht E1“. Das Einschlusskriterium E1 bedeutet „Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL oder systemisch zu behandelndem T-NHL“. Im erläuternden Text wird dazu ausgeführt, dass es ausreicht, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist.

Es bleibt deshalb unverständlich, weshalb gerade die Glass-Publikation ausgeschlossen wurde, zumal das IQWiG gebeten wurde, im Hinblick auf die histopathologischen Untergruppen die Einschlusskriterien der DSHNHL-R3-Studie zugrunde zu legen (Anlage 5 des Protokolls, Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das IQWiG: Bewertung der SZT bei Non-Hodgkin-Lymphomen, Unterpunkt „Zielpopulation“).

Die Auswertung der AATT-Studie wurde nicht berücksichtigt, da diese bislang noch nicht als Vollpublikation verfügbar ist. Im Vorbericht wurde auf Seite 62 unter Punkt A3.1.2.2 mitgeteilt: „Zu weiteren Anfragen an die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome mit Nachfrage zur AATT-Studie und zur Studie DSHNHL 2003-R3 erfolgte keine Rückmeldung“.

Damit ist aber auch klar, dass die mit der Beauftragung an das IQWiG verbundenen Erwartungen der AG SZT nicht erfüllt werden konnten.

## 2 Bewertung des IQWiG-Vorberichts zur allogenen Stammzelltransplantation bei B-NHL

Zum Stellenwert der allogenen SZT in der Zweitlinie im Vergleich zu autologer SZT konnten vom IQWiG keine methodisch hochwertigen vergleichenden Studien identifiziert werden. Die Schlussfolgerung, dass in dieser Indikation kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der allogenen SZT hinsichtlich des entscheidenden Endpunkts Gesamtüberleben gefunden werden konnte, ist deshalb nachvollziehbar.

Anders ist allerdings die Situation bei Patientinnen und Patienten mit weit fortgeschrittenen, umfangreich vorbehandelten aggressiven bzw. großzelligen B-Zell-Lymphomen, die in der Mehrzahl eine infauste Prognose aufweisen und bei denen allogene SZT die einzige kurative Therapieoption darstellen könnte. Es war von vornherein klar, dass in dieser Indikation keine methodisch hochwertigen vergleichenden Studien zu erwarten waren. Maßgeblich konnte deshalb nur der Vergleich mit dem Krankheitsverlauf ohne Stammzelltransplantation auf Grundlage nicht vergleichender Studien sein.

### Auswahl des Kollektivs

Vorschlag der AG SZT war, die Einschlusskriterien der DSHNHL-R3-Studie bei den histologischen Subtypen zugrunde zu legen, die unten abgebildet sind.

DSHNHL 2003-R3 Version 5.0 vom 06.06.2005

3. Histologie: Diagnose des Rezidives eines aggressiven Non-Hodgkin-Lymphoms, gesichert durch eine Exzisionsbiopsie eines Lymphknoten oder durch eine ausreichend große Biopsie eines extranodalen Befalls, wenn kein Lymphknotenbefall vorliegt. Im einzelnen können folgende Entitäten im Rahmen dieser Studie behandelt werden:

#### ***B-NHL:***

- follikuläres Lymphom III°
- follikuläres 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)

#### ***T-NHL:***

- Lymphoblastisches Vorläufer T-Zell Lymphom
- Peripheres T-Zell Lymphom PTCL-NOS
  - Lennert-Lymphom
  - T-Zonen-Lymphom
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
- Anaplastisch-großzelliges Lymphom

ALK+  
ALK-  
Extranodales NK/T-Zell Lymphom, nasal type  
Intestinales T/NK-Zell Lymphom (+/- Enteropathie)  
Hepatosplenisches Lymphom  
Subcutanes Panniculitis-ähnliches PTCL  
Aggressives T/NK-PTCL

Die meisten Unterformen sind sehr selten. Die mit Abstand häufigste Unterform des großzelligen B-Zell-Lymphoms ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997).

Für die Auswertung ergeben sich 2 Möglichkeiten:

- Man wählt alle Unterformen des aggressiven B-Zell-Lymphoms entsprechend den DSHNHL-Kriterien zusammen aus. Das hat den Vorteil, dass man ein möglichst großes Kollektiv bilden kann. Nachteil ist aber, dass das Kollektiv im Hinblick auf die histologischen Subtypen inhomogen ist und man bei der Literaturrecherche nach anderen Studien niemals auf identisch zusammengesetzte Kollektive stoßen wird. Man muss deshalb eine gewisse Unschärfe für die histologischen Subtypen in Kauf nehmen.
- Man berücksichtigt nur Daten zu Patientinnen und Patienten mit DLBCL. Dann hat man zwar ein kleineres aber deutlich homogeneres Kollektiv. Ein Kompromiss wäre dieses Kollektiv durch die zweithäufigste Unterform der großzelligen B-NHL, nämlich folliculäre Lymphome Grad III oder sekundär großzellige folliculäre Lymphome zu ergänzen, die eine ähnliche Prognose wie DLBCL aufweisen und identisch behandelt werden (Bargetzi M et al., 2018) beschränkt.

Das IQWiG hat bei der Literaturrecherche und Auswertung der Studien die einzelnen Unterformen des aggressiven B-NHL getrennt betrachtet und dabei z. B. auch noch unterschieden wurde, ob ein primär oder sekundäres großzelliges Lymphom (in der Regel Übergang eines folliculären Lymphoms in ein großzelliges Lymphom) vorlag. Andererseits wurde auch Mantelzelllymphom als eigene Entität betrachtet, obwohl entsprechend den DSHNHL-Einschlusskriterien nur die extrem seltene Unterform eines blastoiden Mantelzelllymphoms erfasst werden sollte. Dieses Vorgehen erscheint problematisch, da bei den seltenen Unterformen angesichts der kleinen Fallzahlen zuverlässige Ergebnisse nicht erwartet werden können.

Angesichts der kurzen Frist für die Stellungnahme beschränken wir uns auf die Diskussion des IQWiG-Berichts zur Unterform DLBCL.

#### *Auswahl des Kontrollkollektivs ohne Behandlung mit Stammzelltransplantation*

Der weitere Krankheitsverlauf ohne SZT<sup>2</sup> wurde vom IQWiG als „schicksalhafter Verlauf der Erkrankung“ bezeichnet. Dieser wurde im IQWiG-Bericht als Verlauf der Erkrankung bei jedweder Behandlung ohne kurative Intention definiert (Abschnitt A2.1.4.2, Seite 51 des Vorberichts N17-02). Das ist sachgerecht, da allgemein akzeptiert ist, dass beim 2. Rezidiv eines großzelligen B-NHL nur Behandlungen mit Stammzelltransplantation ein gesichertes kuratives Potenzial aufweisen.

---

<sup>2</sup> „ohne SZT“ bezieht sich auf die Behandlung ab 2. Rezidiv. Standard in der Zweitlinie nach 1. Rezidiv ist eine Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer SZT, so dass die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten im 2. Rezidiv schon eine Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer SZT erhalten haben.

Entsprechend diesem Kriterium wurden vom IQWiG drei Publikationen zur Beschreibung des Kontrollkollektivs für DLBCL ausgewählt:

- Calvo-Villas 2010
- Nagle 2013 und
- Van Den Neste 2017

Calvo-Villas beschreiben bei 82 Patienten eine 3-Jahresüberlebensrate von 39 %. Es waren alle Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL, die ein Rezidiv nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer SZT erhalten hatten. Einige dieser Patientinnen und Patienten hatten im Rahmen der Rezidivtherapie eine Behandlung mit allogener oder zweiter autologer SZT erhalten. Nach Angaben in Tabelle 2 der Publikation waren 10 Patienten allogenen transplantiert worden, im Text in Abschnitt „survival analysis“ wird hingegen berichtet, dass 11 Patientinnen und Patienten allogenen transplantiert worden waren. 9 Patientinnen und Patienten waren nach übereinstimmenden Angaben in Tabelle und Text autolog transplantiert worden.

Legt man die vom IQWiG vorgegebene Definition von schicksalhafterm Verlauf zugrunde, müssen Patientinnen und Patienten, die mit autologer oder allogener SZT behandelt wurden vom Kontrollkollektiv ausgeschlossen werden, da Behandlungen mit SZT in „kurativer Intention“ durchgeführt werden. Zum Schicksal der transplantierten Patienten teilen die Autoren mit: „8 von 11 (72,7 %) der Patientinnen und Patienten, die eine allogene SZT und 5 von 9 (55,6 %) der Patientinnen und Patienten, die eine zweite autologe SZT erhielten überleben und sind krankheitsfrei bei einer medianen Nachbeobachtung von 14,2 Monaten (Streubereich 5 - 52 Monate) bzw. 49,2 Monaten (Streubereich 4,7 – 121,8 Monate)“ (deutsche Übersetzung). Dies ist ein klarer Hinweis darauf, dass Patientinnen und Patienten, die mit allogener oder autologer SZT behandelt worden waren, eine günstigere Überlebenszeitprognose aufwiesen. Eine Berücksichtigung für das Kontrollkollektiv „schicksalhafter Verlauf“ ist deshalb nur möglich, wenn es durch Kontaktaufnahme mit der spanischen Studiengruppe gelingt, anhand der Rohdaten diese Patientinnen und Patienten von der Berechnung der Überlebenszeiten auszuschließen.

Für das Kollektiv von Nagle (n=56) wird im IQWiG-Bericht eine 3-Jahresüberlebensrate von 19 % angegeben. Diese Angabe bezieht sich auf das Gesamtkollektiv der 56 Patientinnen und Patienten, die alle an einem DLBCL erkrankt waren und ein Rezidiv nach autologer SZT entwickelt hatten. Unter diesen Patientinnen und Patienten befanden sich allerdings auch 6, welche mit allogener SZT behandelt worden waren. Da allerdings 5 dieser Patientinnen und Patienten im Laufe der Nachbeobachtung verstorben waren und der 6. Patient bereits ein Lymphomrezidiv entwickelt hatte, dürfte der Einfluss der allogenen SZT auf die Überlebensrate des Gesamtkollektivs nicht relevant gewesen sein.

Interessant im Hinblick auf Untergruppen ist allerdings Abbildung 2a der Publikation. Diese belegt, dass Langzeitüberleber ausschließlich in der Patienten-/innengruppe waren, welche mindestens ein Jahr nach autologer SZT in Remission gewesen waren. In der Gruppe, die ein Frührezidiv entwickelt hatten, waren bereits 75 % innerhalb der ersten 12 Monate verstorben, nach 3 Jahren lebten nur noch circa 10 % und nach 4 Jahren fällt die Überlebenskurve auf „0“.

Für die Publikation von Van den Neste beschreibt das IQWiG eine Überlebensrate nach einem Jahr von 39,1 % bei 75 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Diese Publikation ist als methodisch hochwertiger anzusehen, da es sich um die retrospektive Auswertung des weiteren Verlaufs einer prospektiven Studie handelt. Von 255 Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der

CORAL-Studie eine Behandlung mit Hochdosistherapie und autologer SZT erhielten, hatten 75 ein Rezidiv entwickelt (bei 9 Patienten lagen keine Dokumentationsbögen vor). Von den 75 Patientinnen und Patienten waren im weiteren Verlauf 16 (21,6 %) mit SZT behandelt worden, davon 13 mit allogener und 3 mit autologer SZT. Auch wenn der Unterschied in den Überlebenskurven zwischen transplantierten und nicht-transplantierten Patientinnen und Patienten nicht signifikant war, zeigte sich doch ein deutlicher Trend zu Gunsten der transplantierten Patienten (Überleben nach einem Jahr 68,2 % versus 31,2 %, HR 0,575,  $p=0,1106$ ). Dies belegt, dass die Überlebenszeit ungünstiger wird, wenn Patientinnen und Patienten mit autologer oder allogener SZT ausgeschlossen werden.

Interessant ist auch Abbildung 5 der Publikation, in der die Überlebenskurven entsprechend des Ansprechens aufgetragen wurden (CR/CRu versus PR versus SD/PD). In der SD/PD-Gruppe sind von 34 Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten bereits 31 verstorben. Es finden sich nur 2 Zensierungsstriche, einer nach 12 Monaten und einer nach 36 Monaten am Ende der Überlebenskurve. Interessant wäre zu erfahren, ob diese beiden einzigen überlebenden Patientinnen und Patienten mit SZT behandelt worden waren. Auch die PR-Gruppe schneidet nicht viel besser ab. Auch hier finden sich nur 3 Zensierungsstriche nach circa 18, 24 und am Ende der Kurve 48 Monaten. Auch hier wäre interessant zu erfahren, ob es sich dabei um Patientinnen und Patienten handelt, die mit SZT behandelt worden waren. Da die DSHNHL an der Durchführung der CORAL-Studie beteiligt war, könnte durch Kooperation mit dieser Studiengruppe die entsprechende Untergruppenauswertung mit Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die mit SZT behandelt wurden, durchgeführt werden.

#### *Auswahl des Kollektivs für den Interventionsarm mit allogener Stammzelltransplantation*

Als Kollektive für den Arm mit allogener SZT wurden vom IQWiG ausgewählt:

- Fenske 2016
- Rigacci 2012 und
- Van Kampen 2011

Fenske TS et al. beschreiben eine Analyse des US-amerikanischen Transplantationsregisters (CIBMTR). Es wurden 503 Patientinnen und Patienten ausgewählt, die an einem DLBCL erkrankt waren und nach vorheriger autologer SZT rezidiert oder progredient waren. Die Überlebensrate von 37 % nach 3 Jahren bzw. 34 % nach 5 Jahren im IQWiG-Bericht bezieht sich auf das Gesamtkollektiv. Als signifikante Prognosefaktoren wurden für das progressionsfreie Überleben das Intervall zwischen autologer und allogener SZT und für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben das Ansprechen auf Chemotherapie beschrieben. Abbildung 3D der Publikation zeigt das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten mit chemoresistentem Lymphom in Abhängigkeit von der Art der Konditionierung. Nach myeloablativer Konditionierung lebten nach 5 Jahren noch 15 % der Patientinnen und Patienten während es bei nicht-myeloablativer bzw. dosisreduzierter Konditionierung 25 % waren ( $p=0,22$ ).

Rigacci L et al. beschreiben eine Analyse des italienischen Stammzelltransplantationsregisters, in die 93 Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen worden waren, die nach autologer SZT ein Rezidiv entwickelt hatten und deswegen allogener transplantiert worden waren. Die im IQWiG-Bericht angegebene Überlebensrate von 39 % nach 5 Jahren bezieht sich wieder auf das Gesamtkollektiv. Auch in dieser Studie ist eine Untergruppenanalyse im Hinblick auf das Ansprechen enthalten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt die Kurve nach 3 Jahren bei Patientinnen

und Patienten mit resistenter Erkrankung bei circa 30 % und für den Endpunkt progressionsfreies Überleben bei circa 25 %. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer kompletten Remission während die PR-Gruppe nicht wesentlich besser verlief als die Gruppe ohne Ansprechen.

Van Kampen et al. beschreiben eine Registeranalyse der europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT), in die 101 Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen waren, die nach autologer SZT ein Rezidiv entwickelt hatten. Die im IQWiG-Bericht beschriebene Überlebensrate von 52,2 % nach 3 Jahren bezieht sich wieder auf das Gesamtkollektiv.

Auch diese Publikation enthält in Abbildung 4 zwei Untergruppenanalysen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben. Erstens wird unterschieden zwischen Patientinnen und Patienten, die das Rezidiv innerhalb des ersten Jahres bzw. später entwickelt hatten und zweitens nach dem Ansprechen auf Chemotherapie. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ohne Progress überlebt hatten, lag bei einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten bei circa 18 % und bei Chemotherapie-refraktärer Erkrankung bei circa 22 %.

#### *Vorschlag zum weiteren Vorgehen*

Wir schlagen zur Überarbeitung des IQWiG-Berichtes folgendes Vorgehen vor:

1. Eine Kooperation des IQWiG mit der Studiengruppe DSHNHL ist unbedingt erforderlich, da sonst kein Zugriff auf die Rohdaten der wichtigsten Studien besteht.
2. Um ein möglichst homogenes Patientinnen- und Patientenkollektiv zu analysieren erscheint es sinnvoll die Untersuchung auf Kollektive mit Patientinnen und Patienten mit mindestens 80% DLBCL / Follikuläre Lymphome Grad 3 / Transformierte Lymphome zu beschränken, die alle mindestens 2 Therapielinien, darunter zumindest bei 80% autologe SZT erhalten haben.
3. In Ergänzung zum IQWiG-Bericht sollte als viertes Kollektiv für allogene SZT die Gruppe aus der DSHNHL-R3-Studie berücksichtigt werden, die dieses Einschlusskriterium erfüllte.
4. In der Kontrollgruppe „schicksalhafter Verlauf“ kann die Studie von Calvo-Villas nur dann berücksichtigt werden, wenn es durch Anfrage an die Studiengruppe gelingt, Patientinnen und Patienten, die mit autologer oder allogener SZT behandelt wurden, auszuschließen.
5. Die Publikation Nagle et al. kann auch so berücksichtigt werden, da nur 6 Patientinnen und Patienten allogene transplantiert wurden und bei ungünstigem Verlauf die Überlebensraten des Gesamtkollektivs nicht wesentlich beeinflusst haben.
6. In der Publikation Van der Neste et al. ist mit Hilfe der DSHNHL das Kontrollkollektiv wiederum um die Patientinnen und Patienten zu bereinigen, die mit autologer oder allogener SZT behandelt worden waren.
7. Als relevanter Endpunkt sollte Gesamtüberleben möglichst erst nach 5 Jahren angesehen werden, da mit zunehmender Nachbeobachtung bei einem angenommenen kurativen Potenzial für allogene SZT und infauster Prognose bei „schicksalhafterm Krankheitsverlauf“ die

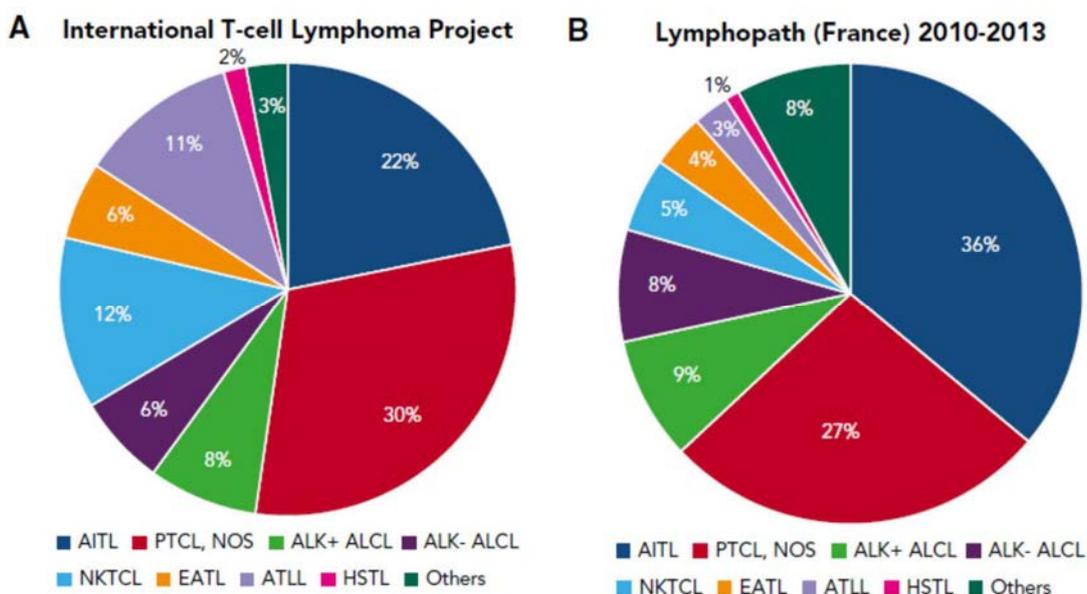
Differenz immer größer werden muss.

8. Neben den Gesamtkollektiven sollten auch folgende Untergruppen getrennt betrachtet werden:
  - Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung. Ob in diese Gruppe auch Patientinnen und Patienten mit PR eingeschlossen werden sollten, muss in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit der Daten und der Trennschärfe entschieden werden.
  - Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach autologer SZT bzw. nach letzter Therapielinie innerhalb von 12 Monaten.

### 3 Bewertung des IQWiG-Vorberichts zur allogenen Stammzelltransplantation bei T-NHL

#### Auswahl des Kollektivs

Zur allogenen SZT von Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom existiert eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit von Schmitz N et al., 2018. In dieser Arbeit wird auch die Verteilung der systemischen T-Zell-Lymphome auf die einzelnen Subtypen dargestellt.



Die mit Abstand häufigsten Unterformen sind angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL) und peripheres T-Zell-Lymphom, nicht anders spezifiziert (PTCL - NOS). Zusammen stellen diese beiden Unterformen einen Anteil von circa 50 – 60 % aller systemischen T-Zell-Lymphome dar. Wahrscheinlich ist es deshalb sinnvoll, sich auf diese beiden Entitäten in erster Linie zu konzentrieren, wenn man – wie bei B-Zell-Lymphomen – ein möglichst homogenes Patientinnen- und Patientenkollektiv untersuchen möchte.

#### Studien zu Erstlinientherapie zum Vergleich autologe versus allogene Stammzelltransplantation

Zum Stellenwert einer Konsolidierung mit allogener SZT in der Erstlinientherapie wurden in der Übersichtsarbeit von Schmitz et al. zwei randomisierte Studien beschrieben. Eine davon ist die

oben bereits beschriebene AATT-Studie, die vom IQWiG aus den genannten Gründen nicht berücksichtigt wurde.

Die zweite wurde von Corradini et al. veröffentlicht. Im Literaturverzeichnis der Übersichtsarbeit ist unter Nr. 51 ist allerdings eine falsche Publikation von Corradini P angegeben worden. Tatsächlich gemeint ist die Publikation Corradini P et al., Leukemia, 2014 Sep; 28(9):1885-91. Diese Publikation wurde vom IQWiG ausgeschlossen (nicht E5, Nr. 9, Seite 288). „E5“ bedeutet Studientypen wie in Abschnitt A2.1.4 formuliert. Dazu gehören auch „prospektive, auf Basis der Spenderverfügbarkeit vergleichende Interventionsstudien“, wie dies von Corradini et al. angegeben wurde. Deshalb ist nicht nachvollziehbar, weshalb diese Studie vom IQWiG ausgeschlossen wurde. Im Ergebnis bestätigt diese Studie die AATT-Studie. Nach Konsolidierung mit autologer bzw. allogener Transplantation in Abhängigkeit von der Spenderverfügbarkeit zeigte sich im Gesamtüberleben oder progressionsfreien Überleben kein Unterschied, allerdings mit einem deutlichen Trend zugunsten autologer SZT (Gesamtüberleben nach 4 Jahren bei autologer SZT 92% versus 69% bei allogener SZT,  $p=0,10$ ), sodass auch diese Studie die Konsolidierung mit allogener SZT in erster Remission nicht unterstützt.

#### *Allogene Stammzelltransplantation im Vergleich zum Krankheitsverlauf ohne Stammzelltransplantation bei rezidierten T-Zell-Lymphomen*

Zum Nutzen einer allogenen SZT bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem bzw. refraktärem T-Zell-Lymphom im Vergleich zum „schicksalhaften Verlauf“ hat das IQWiG lediglich zwei sehr seltene Untergruppen des T-Zell-Lymphoms untersucht, das hepatosplenische Lymphom (HSTL) und das natürliche Killerzellenlymphom (NKTCL). Das HSTL macht nur 1 – 2 % und das NKTCL nur 5 – 12 % aller T-Zell-Lymphome aus (Schmitz N et al., 2018).

Wir fügen aus der Übersichtsarbeit von Schmitz N et al. (2018) Tabelle 2 ein. Hier sind Ergebnisse klinischer Studien zur allogenen SZT bei rezidierten/refraktären T-Zell-Lymphomen aufgelistet mit den entsprechenden histologischen Unterformen. Auch diese Tabelle belegt, dass die Unterformen PTCL-NOS und AITL am häufigsten eingeschlossen wurden.

**Table 2. Results of allogeneic stem cell transplantation in T-cell lymphoma patients beyond first CR**

Reference	n	Histology; no. of patients*	Median age, y	NRM	GVHD	Relapse	PFS	OS
47	126	NOS, 63 AITL, 12 ALCL, 51	38	MAC 34% at 3 y RIC 27% at 3 y	NR	MAC 37% at 3 y RIC 42% at 3 y	MAC 29% at 3 y RIC 32% at 3 y	MAC 31% at 3 y RIC 50% at 3 y
52	77	PTCL, 27 AITL, 11 ALCL, 27 (8 ALK <sup>+</sup> ) Other, 12	41 47 26 35	34% at 5 y	Acute 21% (grade 3-4) chronic NR	NR	58% at 5 y 80% at 5 y 48% at 5 y NR	63% at 5 y 80% at 5 y 55% at 5 y 33% at 5 y
93	66	NOS, 23 AITL, 12 ALCL, 11 T-LBL, 6 T-PLL, 7 Other, 7	NR	29% at day 100	NR	NR	46% at 1 y	48% at 1 y
53	52	NOS, 23 AITL, 9 ALCL, 11	47	12% at 5 y	Acute, 22% (grade 2-4) chronic, 27%	49% at 5 y	39% at 5 y 44% at 5 y 45% at 5 y No difference by histology	45% at 5 y 66% at 5 y 54% at 5 y No difference by histology
54	52	NOS, 20 AITL, 5 ALCL, 6 Other, 21	46	27% at 3 y	Acute, 21% (grade 2-4) Chronic, 27% (extensive)	43% at 3 y	30% at 3 y	41% at 3 y
55	45	AITL, 45	48	25% at 1 y	Acute, 29% (grade 2-4) Chronic, 54%	20% at 3 y	53% at 3 y	64% at 3 y
56	37	NOS, 8 AITL, 4 ALCL, 6 (3 ALK <sup>+</sup> ) Other, 6 CTCL, 13	40 (50 for CTCL)	29% at 5 y	Acute, 51% Chronic, 62%	24% at 5 y	47% at 5 y	52% at 5 y
57	27	NOS, 5 AITL, 3 ALCL, 2 (2 ALK <sup>+</sup> ) CTCL, 11	50	22% at 2 y	Acute, 33% (grade 2-3) Chronic, 85%	30% at 2 y	47% at 2 y No difference by histology	55% at 2 y No difference by histology
58	24	NOS, 9 AITL, 5 ALCL, 4	53	25%	Acute, 25% (grade 2-4) Chronic, 30%	25%	NR	42% at 3 y

MAC, myeloablative conditioning; NR, not reported; T-LBL, T-cell lymphoblastic lymphoma; T-PLL, T-cell prolymphocytic leukemia.

\*Only major subtypes are listed: numbers do not add up to the total number of study patients.

47 Smith SM, Burns LJ, van Besien K et al.: Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 31 (25): 3100–9, 2013 (doi: 10.1200/JCO.2012.46.0188) (PMID: **23897963**)

52 Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A et al.: Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 26 (14): 2264–71, 2008 (doi: 10.1200/JCO.2007.14.1366) (PMID: **18390969**)

93 Glass B, Hasenkamp J, Jung W, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed or chemorefractory T-cell lymphoma: role of high intensity conditioning. *Ann Oncol*. 2011;22(4 suppl):95

53 Doderio A, Spina F, Narni F et al.: Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 26 (3): 520–6, 2012 (doi: 10.1038/leu.2011.240) (PMID: **21904377**)

54 Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT et al.: A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Ann Oncol* 22 (7): 1608–13, 2011 (doi: 10.1093/annonc/mdq698) (PMID: **21252059**)

55 Kyriakou C, Canals C, Finke J et al.: Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 27 (24): 3951–8, 2009 (doi: 10.1200/JCO.2008.20.4628) (PMID: **19620487**)

56 Zain J, Palmer JM, Delioukina M et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplant for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma results in long-term disease control. *Leuk Lymphoma* 52 (8): 1463–73, 2011 (doi: 10.3109/10428194.2011.574754) (PMID: **21699453**)

57 Delioukina M, Zain J, Palmer JM et al.: Reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation using fludarabine-melphalan conditioning for treatment of mature T-cell lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 47 (1): 65–72, 2012 (doi: 10.1038/bmt.2011.16) (PMID: **21358679**)

58 Czajczynska A, Gunther A, Repp R et al.: Allogeneic stem cell transplantation with BEAM and alemtuzumab conditioning immediately after remission induction has curative potential in advanced T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 (11): 1632–7, 2013 (doi: 10.1016/j.bbmt.2013.07.003) (PMID: **23850653**)

Bis auf die Studie von Glass B et al., 2011 (Nr. 93 in der Tabelle, Kongresspublikation) wurden diese Studien auch alle vom IQWiG in die Auswertung eingeschlossen.

Zum schicksalhaften Verlauf der T-Zell-Lymphome insgesamt wurden vom IQWiG nur 4 Studien identifiziert (Biasoli 2015, Ellin 2016, Kewalramani 2006 und Song 2003, Seite 75). Diese Studien wurden für die Kontrollgruppe nicht berücksichtigt, da die dort eingeschlossenen Patientinnen und Patienten Unterschiede in den Charakteristika im Vergleich zu den Kollektiven in den Primärstudien zur allogenen SZT aufwiesen, u. a. Alter oder eine Vorbehandlung mit autologer SZT.

Für die Untergruppe PTCL-NOS und AITL wurde nur eine Studie zum schicksalhaften Verlauf (Chihara, 2017) identifiziert. Aufgrund von Unterschieden in den Basisdaten und in der Ergebnisdarstellung wurde aber auch hier von einer Berücksichtigung für die Kontrollgruppe mit „schicksalhaftem Verlauf“ abgesehen.

Dieses Vorgehen ist sehr bedauerlich, da damit für das Kollektiv von Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom insgesamt und speziell für die häufigsten Untergruppen PTCL-NOS und AITL keine Kontrollgruppe mit „schicksalhaftem Verlauf“ zur Verfügung steht, sodass der Effekt einer Behandlung mit allogener SZT nicht bewertet werden kann.

Das Vorgehen ist teilweise nicht ganz nachvollziehbar. Chihara D et al. berichten über ein Kollektiv von 321 Patienten mit PTCL-NOS (n=180) oder AITL (n=141), die zwischen 1999 und 2015 im MD Anderson Krebszentrum in Houston/Texas behandelt worden waren. Der Bericht konzentriert sich auf 240 Patientinnen und Patienten (135 PTCL-NOS, 105 AITL), die ein Rezidiv bzw. einen Progress der Erkrankung erlitten hatten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 52 Monate. Von diesem Kollektiv waren 36 Patientinnen und Patienten mit autologer und 31 Patientinnen und Patienten mit allogener SZT behandelt worden. Die 5-Jahresüberlebensrate nach autologer SZT betrug 32% (95 % Konfidenzintervall, 15 – 50 %) und nach allogener SZT 52 % (95 % Konfidenzintervall, 32 – 68 %). Dagegen betrug die 5-Jahresüberlebensrate bei den Patienten, die nicht mit SZT behandelt worden waren, 10 % (95 % Konfidenzintervall, 5 – 16 %). Abbildung 3 der Publikation zeigt dann auch die Überlebenskurven der Patientinnen und Patienten nach allogener SZT, nach autologer SZT und ohne SZT. Die letzte Kurve würde nach unserer Bewertung den „schicksalhaften Krankheitsverlauf“ bei Behandlung ohne SZT darstellen, während die allogenen transplantierten Patientinnen und Patienten für den Interventionsarm mit allogener SZT berücksichtigt werden könnten.

Eine Publikation, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wurde, könnte zusätzlich für den Kontrollarm mit „schicksalhaftem Krankheitsverlauf“ herangezogen werden (Rohlfing S et al., 2018). In diese

Studie wurden 117 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zur Behandlung eines T-Zell-Lymphoms an die Universitätsklinik Heidelberg überwiesen worden waren. Ausgeschlossen wurden als Subentität anaplastische großzellige Lymphome (ALCL) mit positivem ALK-Nachweis (ALK+) aufgrund ihrer besonders günstigen Prognose. Ausgeschlossen wurden auch primär kutane Lymphome außer ALCL ALK- mit systemischer Manifestation und T-Zell-Leukämien. Es verblieben ganz überwiegend PTCL-NOS (29 %), ALCL ALK- (26 %) und AITL (24 %). In dieser Untersuchung ist auch eine Analyse der Untergruppe von rezidierten/refraktären Patientinnen und Patienten enthalten (n=91, 2 davon Frühodesfälle in der Erstlinie). Diese werden drei verschiedenen Gruppen zugeordnet:

- Ohne Behandlung mit SZT (n=51)
- Behandlung ausschließlich mit autologer SZT (n=7)
- Behandlung mit allogener SZT (n=31)

Die 5-Jahresüberlebensrate der mit allogener SZT behandelten Patientinnen und Patienten betrug 52 % (95 % Konfidenzintervall, 32 – 68 %) während von den 51 Patienten ohne SZT 90 % innerhalb von circa 12 Monaten verstarben, 1 Patient wurde bei circa 30 Monaten zensiert, länger als 4 Jahre überlebte nur 1 Patient, der dann nach 6 Jahren verstorben war (siehe Abbildung 5 der Publikation).

Dieses Kollektiv der Universitätsklinik Heidelberg könnte sowohl als Kollektiv für die Behandlung mit allogener SZT als auch für das Kontrollkollektiv (schicksalhafter Krankheitsverlauf) in den IQWiG-Bericht übernommen werden.

Angesichts der kurzen Frist für die Stellungnahme ist es nicht möglich eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation geeigneter weiterer Publikationen zur Kontrollgruppe „schicksalhafter Krankheitsverlauf“ zu identifizieren. In MedLine sind zahlreiche Phase 2-Studien zur medikamentösen Therapie von rezidierten bzw. refraktären T-Zell-Lymphomen gelistet, u. a. zur Gabe von Romidepsin. Wenn in solchen Studien dargestellt wird, wie hoch der Anteil von Patientinnen und Patienten war, die mit autologer oder allogener SZT behandelt wurden und eine entsprechende Untergruppenanalyse angeboten wird, in der diese Patienten bei der Berechnung der Überlebenskurven ausgeschlossen wurden, kämen diese Studien ggf. ebenfalls in Betracht.

#### *Vorschlag zum weiteren Vorgehen*

Wir schlagen zur Überarbeitung des IQWiG-Berichtes folgendes Vorgehen vor:

1. Die Daten der „AATT“-Studie und der Corradini-Publikation aus 2014 sollten in einer Metaanalyse zusammen ausgewertet werden, um den Stellenwert der allogenen SZT im Vergleich zu autologer SZT in der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit T-Zell-NHL zu untersuchen.
2. Die bereits vom IQWiG identifizierten Studien zur Behandlung von T-Zell-Lymphomen mit allogener SZT, in denen zu mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten mit PTCL-NOS und AITL eingeschlossen wurden, sollten für den Arm mit allogener SZT berücksichtigt werden. Eine noch engere Eingrenzung auf bestimmte histologische Untergruppen erscheint angesichts der Seltenheit von T-Zell-NHL nicht sinnvoll. Aus gleichem Grund erscheint es nicht sinnvoll, eine bestimmte Art der Vorbehandlung, z. B. autologe SZT vorzuschreiben.

3. In Ergänzung zum IQWiG-Bericht sollte für das Kollektiv mit allogener SZT die Gruppe aus der DSHNHL-R3-Studie berücksichtigt werden, die die genannten Einschlusskriterien erfüllt. Zusätzlich sollte die nicht berücksichtigte Studie von Rohlfing S et al. eingeschlossen werden.
4. In dem Kontrollarm „schicksalhafter Krankheitsverlauf“ könnten zumindest die Publikationen von Chihara D et al., 2017 sowie die von Rohlfing S et al., 2018 berücksichtigt werden. Nach weiteren geeigneten Studien sollte gesucht werden. Diese müssten Patientinnen und Patienten mit rezidivierten/refraktären T-Zell-Lymphomen, zu mindestens 50 % PTCL-NOS und AITL, eingeschlossen haben. Es muss angegeben sein, ob und welcher Anteil der Patienten mit allogener oder autologer SZT behandelt wurde und die Daten müssen es ermöglichen, das Überleben ausschließlich für Patientinnen und Patienten ohne Behandlung und mit autologer oder allogener SZT zu berechnen.
5. Auch hier sollte versucht werden, Untergruppen von Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die möglicherweise besonders von einer Behandlung mit allogener SZT profitieren könnten, z.B. in Analogie zu den großzelligen B-NHL:
  - Rezidiv nach der letzten Therapielinie innerhalb von 6 oder 12 Monaten
  - Auf Chemotherapie refraktäre Erkrankung
6. Entscheidender Endpunkt sollte auch hier das Gesamtüberleben nach 5 Jahren sein.

### *Schlussbemerkungen*

Die entscheidende Frage bei der Auswertung der Ergebnisse zu den fortgeschrittenen Lymphomen dürfte sein, was beim Vergleich allogene SZT versus „schicksalhafter Verlauf“ als dramatischer Effekt anzusehen ist. Da bekannt ist, dass Kollektive mit Patientinnen und Patienten, die mit allogener SZT behandelt werden, immer stark in Richtung jüngeres Alter, besserer AZ und weiterer günstiger Prognosefaktoren selektioniert werden, könnte als dramatischer Effekt nur ein extremer Unterschied in den Überlebenszeiten angesehen werden, der eine Verzerrung als alleinige Ursache unwahrscheinlich macht.

Das IQWiG sollte mit einer geeigneten Methode eine Überlebenskurve für die beiden zu vergleichenden Kollektive anhand der aus den Studien extrahierten Daten für die jeweiligen Untergruppen berechnen. Wenn bei „schicksalhafter Verlauf“ die Überlebenskurve nach 5 Jahren unter 10% abfällt, also nahe „0“ liegt, kann das nicht mehr als realistische Heilungschance betrachtet werden. Wenn andererseits bei allogener SZT die Überlebenskurve nach 5 Jahren noch bei ca. 20 – 30% liegen sollte, würde das die Hypothese bestätigen, dass in den so identifizierten Subgruppen allogene SZT die einzig potenziell kurative Therapieoption darstellt. Gleichzeitig sollte die HR für „Tod“ berechnet werden. Liegt diese für allogene SZT im Vergleich zu „schicksalhafter Verlauf“ z. B.  $<0,2$  könnte das ebenfalls auf einen Nutzen von allogener SZT in den entsprechenden Untergruppen hinweisen.

Wir bitten um Verständnis, dass die Frist von 4 Wochen, insbesondere auch angesichts der aktuellen Urlaubszeit sehr knapp bemessen ist und es uns aufgrund des dadurch bedingten Personalengpasses im KC Onkologie nicht möglich war, den IQWiG-Bericht detaillierter und vertiefter zu analysieren und bewerten.

## 4 Literatur

**Bargetzi M, Baumann R, Cogliatti S et al.: Diagnosis and treatment of follicular lymphoma: an update. Swiss Med Wkly 148: w14635–w14635, 2018 (doi: 10.4414/smw.2018.14635) (PMID: 30044476)30044476 M et al., 2018**

Chihara D, Fanale MA, Miranda RN et al.: The survival outcome of patients with relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 176 (5): 750–758, 2017 (doi: 10.1111/bjh.14477) (PMID: 27983760) **27983760a**

Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A et al.: Intensified chemo-immunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 28 (9): 1885–91, 2014 (doi: 10.1038/leu.2014.79) (PMID: **24662801**)

Calvo-Villas JM, Martin A, Conde E et al.: Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol* 21 (9): 1891–7, 2010 (doi: 10.1093/annonc/mdq035) (PMID: **20231299**)

Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al.: Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15 (7): 757–66, 2014 (doi: 10.1016/S1470-2045(14)70161-5) (PMID: 24827808)

Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ et al.: Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 88 (10): 890–4, 2013 (doi: 10.1002/ajh.23524) (PMID: **23813874**)

**Rohlfing S, Dietrich S, Witzens-Harig M et al.: The impact of stem cell transplantation on the natural course of peripheral T-cell lymphoma: a real-world experience. Ann Hematol 97 (7): 1241–1250, 2018 (doi: 10.1007/s00277-018-3288-7) (PMID: 29549411)**

**Schmitz N et al., allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the AATT trial, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8507, ASCO 2015)**

**Schmitz N, Lenz G, Stelljes M: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphomas. Blood 132 (3): 245–253, 2018 (doi: 10.1182/blood-2018-01-791335) (PMID: 29699989)**

**The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997, Blood, Vol 89, No 11 (June 1), pp 3909-3918.**

Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al.: Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 51 (1): 51–7, 2016 (doi: 10.1038/bmt.2015.213) (PMID: **26367239**)

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Axel Heyll  
Leiter des KC Onkologie  
Facharzt für Innere Medizin  
Hämatologie und Internistische Onkologie  
Sozialmedizin

**Anlagen**

Die im Literaturverzeichnis fett gedruckten Publikationen sind nicht in den Literaturverzeichnissen des IQWiG-Berichts enthalten und werden deshalb als Vollpublikation beigelegt.

## **A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen**

### **A.2.1 – Günther, Andreas**

**EINGEGANGEN****08. AUG. 2018**Helios Kliniken Schwerin  
Wismarsche Straße 393-397 • 19049 SchwerinIQWIG  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Mediapark 8  
50670 Köln**Chefarzt:**  
**Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Günther**

Sekretariat: [REDACTED]

Tel [REDACTED]  
Fax [REDACTED][REDACTED]  
[www.helios-gesundheit.de/schwerin](http://www.helios-gesundheit.de/schwerin)

03.08.2018

**Stellungnahme zu N17-02,  
Vorbericht allogene Stammzelltransplantation  
der aggressiven B-Zell Non Hodgkin Lymphome und bei T-Zell Non Hodgkin Lymphomen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit großem Erstaunen habe ich Ihren Vorbericht zum Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell Non Hodgkin Lymphomen und bei T-Zell Non Hodgkin Lymphomen gelesen. Ich erlaube mir hier, als langjährig in diesem Bereich tätiger Arzt und aktiver klinischer Forscher eine Stellungnahme als Privatperson abzugeben, da ich wesentliche Aspekte für nicht hinreichend beleuchtet halte.

zu 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Meine wesentliche Kritik zielt hierbei auf die rezidierte Situation. Es fehlt der entscheidende Hinweis auf das therapeutische Potenzial der allogenen Stammzelltransplantation, die prinzipiell eine Kuration anstrebt. Besonders deutlich wird das in der Situation des rezidierten oder refraktären T-Zell Lymphoms. Korrekterweise wird im Vorbericht in diesen Situationen eine infauste Prognose konstatiert. Umso erstaunlicher ist es, dass die wissenschaftlichen Belege für Langzeitremission, die auf eine Kuration hinweisen, in der Betrachtung keinen Eingang gefunden haben. Für den Patienten ist diese Option der Kuration entscheidend, da die Aussicht ein langes, möglichst nebenwirkungsarmes Leben, ohne drohende Tod durch die Grunderkrankung zu erlangen, wesentliche Motivation für das Eingehen einer allogenen Stammzelltransplantation ist. Bisher sind keine Fälle schicksalhaften Verlaufes beim rezidierten T-NHL (und auch beim rezidierten aggressiven B-NHL) bekannt, die Spontanheilungen oder überraschend lange Verläufe dokumentieren. Insofern ist mir nicht nachvollziehbar, warum die Ergebnisse der allogenen

Träger: Helios Kliniken Schwerin GmbH • Sitz der Gesellschaft: Schwerin • [REDACTED]  
Geschäftsführer: Thomas Rupp, Dr. med. Marc Baenkler • Aufsichtsratsvorsitzender: Franzel Simon • Ärztliche Direktoren: Prof. Dr. med. Jörg-Peter Ritz,  
Prof. Dr. med. Andreas Brooks [REDACTED]

Seite 1 / 3

Stellungnahme zu N17-02,  
Vorbericht allogene Stammzelltransplantation  
der aggressiven B-Zell Non Hodgkin Lymphome und bei T-Zell Non Hodgkin Lymphomen

Stammzelltransplantation hier nicht als dramatisch gewertet werden, was sie für den betroffenen, überlebenden Patienten sicher sind.

Zu 2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien.

Zum Beleg des Potentials des Graft-versus-Lymphoma-Effektes führe ich im Alltag eine Arbeit an, deren einer von zwei Erstautoren ich sein durfte und die im Vorbericht keine Erwähnung findet (Czajczynska et al., Biol Blood Marrow Transplant 19 (2013) 1632e1637). Hier berichten wir von dem monozentrisch entwickelten Therapiealgorithmus des Kieler Transplantationszentrum für rezidierte und refraktäre T-NHL, deren wesentlicher therapeutischer Kern neben intensiver Zytostase (bevorzugt CLAEg) eine allogene Stammzelltransplantation nach dem von Faulkner et al entwickelten BEAM-Alemtuzimab Protokoll ist, das im Vorbericht zitiert wird (s. Zitat 139). Hier konnten wir bestätigen, dass Patienten trotz Chemotherapie-Refraktärität durch den Einsatz eines intermediären Konditionierungsprotokolls in Langzeitremission überführt werden konnten. Uns erschien gerade bei diesem Konzept die Balance zwischen gewolltem Graft-versus-Lymphoma- und zu vermeidenden Graft-versus-Host-Effekt gut gelungen. Diese Beobachtung ist der Grund, warum wir unseren Patienten, deren körperliche Fitness es erlaubt, in einer ansonsten infausten Situation die allogene Stammzelltransplantation anbieten, was in ähnlicher Form auch für das aggressive B-NHL gilt.

Zu 4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Ich vermissе zudem einen Hinweis auf das methodische Dilemma, das entsteht, wenn nur ein potentiell kuratives Verfahren angeboten werden kann, was bei rezidierten T-NHL bzw. dem nach autologer Stammzelltransplantation rezidiertem aggressivem B-NHL der Fall ist. Es findet sich in allen Betrachtungen der Hinweis, es gebe keine randomisierten Studien. Diese sind aber ethisch nicht vertretbar und daher nicht durchführbar. Die Entscheidung, ob ein kuratives oder palliatives Therapieziel angestrebt wird, ist derart wesentlich, dass diese Entscheidung nur von einem mündigen Patienten im Einzelfall getroffen werden kann. Ein Überantworten an ein Zufallsverfahren ist hier nicht möglich, da die Alternativen nicht vergleichbar sind. Die Versuche dem nahezukommen, seien es retrospektive Registerstudien, seien es Vergleiche von Patienten mit und ohne verfügbaren Spender oder Therapiealgorithmen, die eine frühe mit einer späten Transplantation vergleichen, bergen allesamt Verzerrungen. Mir ist klar, dass dieses Dilemma gerade für ein quantitativ arbeitendes Institut unbefriedigend ist, aber es ist unbedingt festzuhalten, dass die allogene Stammzelltransplantation in den beschriebenen Situationen das einzige Verfahren ist, dass

nach aktuellem Kenntnisstand eine Langzeitremission, die vermutlich Heilung anzeigt, erzielen kann.

Ich bitte daher meine Kritik am methodischen Ansatz wie unsere Publikation zu berücksichtigen.

Mit freundlichen Grüßen

  
PD Dr.med. A. Günther  
Chefarzt