

Allogene Stammzelltrans- plantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin- Lymphomen und bei T-Zell- Non-Hodgkin-Lymphomen

Berichtsplan

Auftrag: N17-02
Version: 1.0
Stand: 20.09.2017

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

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Stammzelltransplantation, Transplantation – Homologe, Transplantation – Allogene, Lymphom – Non-Hodgkin-, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Stem Cell Transplantation, Transplantation – Homologous, Transplantation – Allogeneic, Lymphoma – Non-Hodgkin, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	5
3 Projektverlauf	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	6
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	6
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	9
4.1.4 Studientypen	9
4.1.4.1 Vergleichende Studien (alle Fragestellungen)	9
4.1.4.2 Nicht vergleichende Studien (Fragestellung 1 und 4)	10
4.1.5 Studiendauer	11
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	11
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	12
4.2 Informationsbeschaffung	13
4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung	13
4.2.1.1 Primäre Suchquellen	13
4.2.1.1.1 Bibliografische Recherche	13
4.2.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	13
4.2.1.2 Weitere Suchquellen	13
4.2.1.3 Systematische Übersichten	13
4.2.1.4 Durch den G-BA übermittelte Dokumente	13
4.2.1.5 Studiengruppen und Fachgesellschaften.....	13
4.2.1.6 Anhörung	13
4.2.1.7 Autorenanfragen	14
4.2.1.8 Selektion relevanter Studien	14
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung	15
4.3 Informationsbewertung	15

4.4 Informationssynthese und -analyse	16
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	16
4.4.2 Metaanalysen	17
4.4.3 Aussagen zur Beleglage	17
4.4.4 Sensitivitätsanalysen	18
4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	19
5 Literatur	20
Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	12
Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AITL	angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
ALCL	anaplastisch-großzelliges Lymphom
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation (Amerikanische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation)
auto-SZT	autologe Stammzelltransplantation
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
DFS	krankheitsfreies Überleben
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DSHNHL	Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome
EFS	ereignisfreies Überleben
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Spender-gegen-Wirt-Krankheit)
GvL	Graft-versus-Lymphom-Effekt (Spender-gegen-Lymphom-Effekt)
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	natürliche Killerzellen
PFS	progressionsfreies Überleben
PTCL	peripheres T-Zell-Lymphom
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Definition und Epidemiologie des Krankheitsbilds

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) handelt es sich um maligne Erkrankungen, die von den Zellen des lymphatischen Systems ausgehen. In Abhängigkeit von den der Erkrankung zugrunde liegenden lymphatischen Zellen werden die NHL in die Subentitäten B- und T-Zell-Lymphome untergliedert. Eine Grundlage hierfür bietet die aktualisierte WHO-Klassifikation der lymphatischen Neoplasien [1]. Die B- und T-NHL werden in weitere Subentitäten unterteilt, je nachdem, ob sie von ausgereiften Zellen oder von unreifen Vorläuferzellen abstammen [1-3]. Die NHL bilden somit eine heterogene Gruppe, welche über 60 Untergruppen umfasst. Von diesen manifestieren sich einige in einer indolenten, andere in einer aggressiven Form [4]. Die Indikation der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst ausschließlich die aggressiven B-NHL sowie T-NHL, die eine systemische Behandlung erfordern.

Die häufigste Form der aggressiven B-NHL manifestiert sich als diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). Zu den Subentitäten der B-Zell-Lymphome mit einem aggressiven Verlauf zählen neben den DLBCL z. B. die seltener auftretenden Burkitt- oder Mantelzell-Lymphome [4]. Die aggressiven lymphoblastischen Vorläufer-T-NHL und die peripheren T-NHL (PTCL) machen im Vergleich zu den aggressiven B-NHL nur einen geringen Anteil an allen diagnostizierten NHL aus. Zu den häufigsten Formen zählen das periphere T-Zell-Lymphom nicht spezifiziert (PTCL-NOS) und das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL). Zu den selteneren Formen zählen z. B. anaplastisch-großzellige Lymphome (ALCL) [3].

Nach Schätzung des Robert Koch-Institutes erkrankten in Deutschland im Jahr 2013 etwa 8850 Männer und 7800 Frauen an einem NHL, das mittlere Erkrankungsalter lag bei 70 bzw. 72 Jahren [5,6].

Stadieneinteilung und Risikogruppen

Um den Betroffenen eine adäquate Therapie zukommen zu lassen, ist eine umfassende Diagnostik notwendig, auf deren Basis die Ausbreitung der Erkrankung und damit das klinische Stadium ermittelt werden kann. International anerkannt ist für maligne Lymphome die Stadieneinteilung nach Ann Arbor, welche ursprünglich für Hodgkin-Lymphome entwickelt wurde. Im Hinblick auf die Lokalisation und Ausbreitung der Lymphome unterscheidet diese Klassifikation 4 verschiedene Stadien (Stadium I: Befall nur einer Lymphknotenregion bzw. einzelner lokalisierter, extralymphatischer Befall; Stadium IV: diffuser oder disseminierter extralymphatischer Befall). Diese ermittelten Stadien erhalten den Zusatz B, wenn Allgemeinsymptome in Form von ungeklärtem Gewichtsverlust und / oder ungeklärtem Fieber und / oder Nachtschweiß vorliegen. Leiden die Betroffenen nicht unter einem oder mehreren dieser Symptome, werden die Stadien mit dem Zusatz A versehen [7]. In der später entwickelten Lugano-Klassifikation werden zusätzlich bildgebende Verfahren zur Stadieneinteilung – die Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie bzw. die

Computertomografie – und damit einhergehend der Verzicht auf den Zusatz A bzw. B empfohlen [8,9].

Die anatomische Stadieneinteilung nach Ann Arbor ermöglicht keine Aussage zur Prognose der Patientinnen und Patienten. An Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL wurde der Internationale Prognostische Index (IPI) entwickelt, der eine Einschätzung der Prognose ermöglichen soll [7,10]. Anhand der Faktoren Alter, Tumorstadium nach Ann Arbor, Anzahl der befallenen Stellen außerhalb der Lymphknoten, Performance Status nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-Score) und Lactatdehydrogenase-Konzentration im Serum können bei Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-NHL mit dem IPI 4 Risikogruppen unterschieden werden. Von diesen hat die Gruppe mit dem niedrigsten Score die höchste Überlebenschance. Die Gruppe mit dem höchsten Score hat hingegen die schlechteste Prognose. Zwar kann der IPI auch bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL angewendet werden, allerdings weisen einige Subentitäten auch in der Gruppe mit dem niedrigsten Score eine schlechte Prognose auf [11,12].

Therapie

Initialtherapie

Bei der häufigsten Form der aggressiven B-NHL, den DLBCL, empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) eine Behandlung in der Regel mittels Chemotherapie und Einsatz des monoklonalen Antikörpers Rituximab. Ein häufig angewandtes Regime wird als R-CHOP-Protokoll bezeichnet und umfasst neben Rituximab die Arzneistoffe Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison [13]. Für weitere Subentitäten der aggressiven B-NHL ist bereits in der Erstlinie nicht durchgehend ein Therapiestandard etabliert [4]. In diesen Fällen erfolgt den ESMO- und den NICE-Leitlinien zufolge meist eine Behandlung wie beim DLBCL. Die Anwendung einer Stammzelltransplantation (SZT) in der Erstlinie ist bei den B-NHL unüblich [4,13].

Bei den peripheren T-NHL empfehlen die Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL) und die ESMO als Initialtherapie vorwiegend eine Chemotherapie mit dem CHOEP- (CHOP plus Etoposid) bei Patientinnen und Patienten unter 60 Jahre bzw. eine Chemotherapie mit dem CHOP-Protokoll bei Patientinnen und Patienten über 60 Jahre [14,15]. Aufgrund der hohen Rezidivrate und des im Vergleich zu den aggressiven B-NHL ungünstigeren Verlaufs wird jedoch bei einigen Subentitäten der T-NHL schon in der Erstlinie eine autologe SZT (auto-SZT) empfohlen [15-17]. Die allogene SZT (allo-SZT) wird von der ESMO in der Erstlinie lediglich für die sehr seltene Unterform des hepatosplenischen Lymphoms in Erwägung gezogen. In einer aktuellen Empfehlung, die von einem internationalen Gremium im Auftrag der Amerikanischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (ASBMT) erarbeitet wurde, wird der Einsatz der allo-SZT in der Erstlinie zusätzlich zum hepatosplenischen Lymphom auch für das (disseminierte) natürliche Killerzellen(NK)/T-Zell-Lymphom angeführt [17]. Die optimale Behandlungsstrategie für T-NHL bleibt unklar [9,15].

Therapie des rezidierten oder therapierefraktären NHL

Als therapeutisches Vorgehen beim rezidierten oder refraktären NHL nach initialer Therapie kommen je nach Subentität und Therapielinie unterschiedliche Therapieansätze zum Einsatz. Als Therapie in der Zweitlinie beim DLBCL zieht die ESMO in Abhängigkeit vom Alter und Gesundheitszustand der Patientin oder des Patienten eine auto-SZT in Betracht, für Patientinnen und Patienten mit sehr schlechten Prognosen auch schon eine allo-SZT. Bei einem erneuten Rezidiv oder Progress wird aufgrund der ansonsten infausten Prognose in der Drittlinie eine allo-SZT empfohlen sowie der Einsatz neuer Medikamente im Rahmen klinischer Studien. Ist der Einsatz einer allo-SZT nicht möglich, stehen in der Regel nur palliative Therapieoptionen zur Verfügung [13].

Die therapeutischen Optionen für Patientinnen und Patienten mit T-NHL, die ein Rezidiv erleiden oder keine Remission erreichen, sind beschränkt. Ihre Prognose ist infaust. In der Behandlung der peripheren T-NHL finden verschiedene Chemotherapieprotokolle Anwendung. Von dem internationalen Gremium der ASBMT wird der Einsatz einer allo-SZT für verschiedene Subentitäten bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv empfohlen. Und auch für Patientinnen und Patienten mit refraktärem Lymphom wird ihr Einsatz empfohlen, was von den Autorinnen und Autoren der ASBMT-Empfehlungen als „treatment of last resort“ [17, S. 27] eingestuft wird – eine Behandlung als letzter Ausweg. Ein etablierter Therapiestandard existiert nicht. Ausnahme stellen hier die rezidierten oder refraktären CD30⁺-ALCL dar, bei denen zur Therapie das Antikörper-Konjugat Brentuximab Vedotin empfohlen wird [15,18].

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allo-SZT erhält die Patientin oder der Patient Stammzellen in Form von peripheren Blutstammzellen oder Knochenmark von einer anderen, gesunden Person – einem verwandten oder nicht verwandten Spender beziehungsweise einer verwandten oder nicht verwandten Spenderin [19]. Im Gegensatz dazu stammen die verwendeten Stammzellen bei der auto-SZT von der erkrankten Patientin oder vom erkrankten Patienten selbst. Der eigentlichen Transplantation der Spenderstammzellen geht eine Konditionierungsphase voran. Die Regime werden je nach Intensität in die myeloablative, die nicht myeloablative und die dosisreduzierte Konditionierung unterteilt. Erstere hat zum Ziel, sowohl die malignen Zellen zu dezimieren als auch eine Immunsuppression zu induzieren, um das Anwachsen des gesunden Spendertransplantats – das sogenannte Engraftment – zu gewährleisten. Allerdings ist sie mit einer beträchtlichen transplantationsassoziierten Mortalität verbunden. Mit einer nicht myeloablativen oder einer dosisreduzierten Konditionierung wird die Intention verfolgt, eine Balance zwischen der transplantationsassoziierten Mortalität und dem Risiko eines erneuten Rezidivs zu erreichen. Ihr primäres Ziel ist die Immunsuppression [20,21]. Zudem ermöglicht sie gegenüber einer Hochdosischemotherapie den Einsatz der allo-SZT bei einer erweiterten Patientengruppe [22].

Im Zusammenhang mit einer Immunsuppression wird die Existenz eines Graft-versus-Tumor-Effekts (Spender-gegen-Tumor-Effekts) diskutiert – beim NHL im Speziellen eines Graft-versus-Lymphom-Effekts (GvL = Spender-gegen-Lymphom-Effekt). Dem GvL-Effekt steht die Graft-versus-Host-Disease (GvHD = Spender-gegen-Wirt-Krankheit) gegenüber. Sie stellt eine schwerwiegende Komplikation der allo-SZT dar, die mit einem hohen Morbiditätsrisiko assoziiert ist [20,23,24]. Neben der durchgeführten GvHD-Prophylaxe ist für die Ausprägung und Beschaffenheit der GvHD die Kompatibilität der humanen Leukozytenantigene (HLA) zwischen Spender und Empfänger der maßgebliche Faktor. Je höher die HLA-Inkompatibilität ist, desto größer ist das Risiko für die Patientin oder den Patienten, eine GvHD zu entwickeln [25].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung umfasst die folgenden 4 Fragestellungen:

- 1) Die Nutzenbewertung der allo-SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Zweitlinientherapie mit Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiert sind, im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption einschließlich einer palliativen Behandlung,
- 2) die Nutzenbewertung der allo-SZT in der Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome) im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT,
- 3) die Nutzenbewertung der allo-SZT in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome) und der Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit einer systemischen medikamentösen Therapie allein oder in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT und
- 4) die Nutzenbewertung der allo-SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome) mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption einschließlich einer palliativen Behandlung,

jeweils hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.03.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 23.03.2017 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Die Selbstangaben der Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.06.2017 wurde am 20.06.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.07.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- In Kapitel 1 wurden aktuelle Empfehlungen ergänzt.
- In Kapitel 2 und Abschnitt 4.1.1 wurde für die Fragestellungen 3 und 4 ergänzt, dass kutane T-Zell-Lymphome nicht betrachtet werden.
- In Kapitel 2 wurde für die Fragestellungen 1 und 2 die bereits in Abschnitt 4.1.1 dargestellte Information ergänzt, dass primäre ZNS-Lymphome ausgenommen sind.
- In den Abschnitten 4.1.2 und 4.1.6 wurden die Vergleichsinterventionen zu den Fragestellungen 2 und 3 getrennt dargestellt.
- Es wurde ein Abschnitt 4.2.2 ergänzt, in dem die fokussierte Informationsbeschaffung zum schicksalhaften Verlauf beschrieben wird.

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden [26] erstellt. Dies betrifft insbesondere folgende Abschnitte:

- In Abschnitt 4.4.2 wurde das Vorgehen zur Durchführung von Metaanalysen spezifiziert.
- In Abschnitt 4.4.5 wurde das Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen spezifiziert.

Darüber hinaus ergaben sich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit folgenden Patientinnen und Patienten eingeschlossen:

- Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Zweitlinientherapie mit Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind („B-NHL / Drittlinie“).
- Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Erstlinientherapie nicht angesprochen haben oder rezidiviert sind („B-NHL / Zweitlinie“).
- Fragestellung 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom, bei denen in der Erstlinientherapie die Notwendigkeit einer medikamentösen Systemtherapie besteht („T-NHL / Erstlinie“). Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom.
- Fragestellung 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie („T-NHL / Zweitlinie“). Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom.

Gemäß der Konkretisierung des G-BA soll die Auswertung für die Fragestellungen 2 und 3 nach histologischen Subtypen erfolgen. Für die Fragestellungen 1 und 4 erfolgt die primäre Auswertung über alle Subtypen aggregiert. Es werden in einem weiteren Schritt Subgruppenanalysen vorgenommen (vgl. dazu Abschnitt 4.4.5), in denen für Fragestellungen 1 und 4 auch die Subtypen als mögliche Effektmodifikatoren untersucht werden.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention für alle Fragestellungen ist die allo-SZT. Für die Populationen in den Fragestellungen 1 und 4 ist die Prognose infaust. Eine Standardtherapie gibt es nicht. Aus diesem Grund werden hier alle potenziell verfügbaren Vergleichsinterventionen inklusive palliativer Behandlung betrachtet. Für die Fragestellung 2 wird als Vergleichsintervention die Hochdosis-Chemotherapie mit auto-SZT untersucht. Für die Fragestellung 3 wird als Vergleichsintervention eine systemische medikamentöse Therapie allein untersucht oder eine systemische medikamentöse Therapie in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und auto-SZT.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
 - Überlebenszeit (Gesamtüberleben),
 - therapieassoziierte Mortalität,
- Morbidität, wie
 - krankheitsfreies Überleben (zur Patientenrelevanz dieses Endpunktes siehe unten),
- unerwünschte Wirkungen der Therapie, wie
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche akute Graft-versus-host-disease (GVHD) oder chronische GVHD,
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen,
 - Auftreten von Sekundärneoplasien,
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende therapiebedingte Komplikationen,
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen.

Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.4 Studientypen

4.1.4.1 Vergleichende Studien (alle Fragestellungen)

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Eine Evaluation ausschließlich im Rahmen von RCTs scheint jedoch für die unter 4.1.2 genannten Interventionen beziehungsweise die unter 4.1.1 genannten Patientengruppen kaum möglich zu sein. In vergleichenden Studien zur allo-SZT werden Patientinnen und Patienten aus logistisch-ethischen Gründen in der Regel auf Basis der Spenderverfügbarkeit den Gruppen zugeordnet. RCTs sind entsprechend nicht zu erwarten. Eine orientierende Vorabrecherche zur allo-SZT bei aggressiven B-NHL und T-NHL konnte keine RCTs identifizieren.

Daher erscheint auch der Einschluss von Studien eines niedrigeren Evidenzlevels notwendig. In den zu erstellenden Bericht können deshalb in der angegebenen Reihenfolge die folgenden Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

- RCTs,
- prospektive, auf Basis der Spenderverfügbarkeit vergleichende Interventionsstudien,
- prospektive andere nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien,
- prospektive vergleichende Kohortenstudien,
- retrospektive vergleichende Kohortenstudien,
- historisch vergleichende Studien.

Liegen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, werden Studien niedrigerer Evidenzstufe innerhalb der oben genannten Studientypen in die Bewertung einbezogen. Dies gilt, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Bedingungen vorlagen. Weiterhin müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können. Auch Publikationen von Registerauswertungen (hier verstanden als retrospektive oder historische, vergleichende Kohortenstudien), in denen 2 Kollektive miteinander verglichen werden, werden berücksichtigt, wenn sie die oben genannten Kriterien erfüllen.

Auf Basis von retrospektiven oder historischen vergleichenden Kohortenstudien sind Nutzaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen (siehe Abschnitt 4.1.4.2).

4.1.4.2 Nicht vergleichende Studien (Fragestellung 1 und 4)

Für Patientinnen und Patienten mit B-NHL, die auf eine Zweitlinientherapie mit auto-SZT nicht angesprochen haben oder rezidiert sind (Fragestellung 1), und Patientinnen und Patienten mit T-NHL mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie (Fragestellung 4) ist die Prognose infaust. Um einen dramatischen Effekt im Sinne einer Heilung nicht zu übersehen, werden bei diesen beiden Fragestellungen bei Fehlen höherer Evidenz in ausreichender Zahl und / oder Qualität prospektive und retrospektive nicht

vergleichende klinische Studien (zum Beispiel einarmige Verlaufsbeobachtungen, nicht vergleichende Registerauswertungen) berücksichtigt. Wesentliche Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt ist die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung¹ in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie. Dabei sollten auch mögliche Schäden der Maßnahme berücksichtigt werden. Nur bei Vorliegen eines solchen dramatischen Effektes sind Nutzensaussagen auf Basis nicht vergleichender Studien möglich.

Zu den Fragestellungen 1 und 4 werden bei Vorliegen vieler Studien je Subtyp vorrangig die 3 Studien mit den höchsten Fallzahlen betrachtet. Hintergrund dieser Einschränkung ist, dass aus nicht vergleichenden Studien eine Nutzensaussage einzig aus einem dramatischen Effekt abgeleitet werden kann. Zudem ist bei Existenz eines dramatischen Effektes zu erwarten, dass dieser in jeder Studie mit einer ausreichend großen Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten erkennbar ist. Durch den Einschluss weiterer Studien mit geringen Patientenzahlen ist kein Erkenntnisgewinn zu erwarten, der in einem sinnvollen Verhältnis zum Projektaufwand steht.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

¹ Als schicksalhafter Verlauf der Erkrankung wird in diesem Bericht der Verlauf der Erkrankung bei jedweder Behandlung ohne kurative Intention verstanden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-NHL oder systemisch zu behandelnden T-NHL (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: keine allogene Stammzelltransplantation (Fragestellung 1 und 4) (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3b	Vergleichsintervention: autologe Stammzelltransplantation (Fragestellung 2) (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3c	Vergleichsintervention: systemische medikamentöse Therapie oder systemische medikamentöse Therapie mit autologer Stammzelltransplantation (Fragestellung 3) (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	Für Publikationen in nicht europäischen Sprachen gilt: Ein englischer Titel und / oder englischer Abstract dieser Publikation sind vorhanden, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht.
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [27] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [28] oder STROBE-Statements [29] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>B-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; T-NHL: T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom</p>	

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1.1 Primäre Suchquellen

4.2.1.1.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

4.2.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

4.2.1.2 Weitere Suchquellen

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt.

4.2.1.3 Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

4.2.1.4 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

4.2.1.5 Studiengruppen und Fachgesellschaften

Sofern notwendig, werden Studiengruppen und Fachgesellschaften angefragt.

4.2.1.6 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung

einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.1.7 Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

4.2.1.8 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente,
- Informationen von Studiengruppen und Fachgesellschaften.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Wie unter 4.1.4.2 erläutert, ist für die Fragestellungen 1 und 4 die ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur Voraussetzung für die Einordnung als dramatischer Effekt. Daher erfolgt zusätzlich zur umfassenden Informationsbeschaffung eine fokussierte Suche nach dem schicksalhaften Verlauf der Erkrankung in der Datenbank MEDLINE. Zusätzlich wird die „Similar articles“-Funktion in PubMed (berücksichtigt werden die ersten 20 Treffer) bei als potenziell relevant bewerteten Publikationen angewendet.

Selektion der fokussierten Informationsbeschaffung zur Identifikation relevanter Literatur zum schicksalhaften Verlauf

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden mit Fokus auf die Populationen aus Fragestellung 1 und 4 und den schicksalhaften Verlauf als Vergleich von 1 Reviewerin oder Reviewer auf zutreffende Literatur gesichtet und diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)

- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbeson-

dere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [30].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [31].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [32] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [33] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie z. B. Bayes'sche Verfahren, generalisierte lineare Modelle, eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [34].

4.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter prospektiver vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe (retrospektive vergleichende Kohortenstudien, historisch vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien) sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

4.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- histologischer Subtyp,
- Anzahl vorangegangener Therapielinien,
- prognostische Faktoren (zum Beispiel Krankheitsstadium im Rezidiv, Zeitpunkt des Rezidivs, Krankheitsstatus (Chemosensitivität / Chemoresistenz), Vorliegen von B-Symptomen, HLA-Kompatibilität von Spender und Empfänger),
- Art der Vortherapie (u. a. Primärtherapie).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-2390.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117(19): 5019-5032.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
4. National Guideline Alliance. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2016. (NICE Guidelines; Band 52). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374283/pdf/Bookshelf_NBK374283.pdf.
5. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?blob=publicationFile.
6. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile.
7. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 30.01.2017 [Epub ahead of print].
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-3068.
9. Ansell SM. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(8): 1152-1163.
10. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987-994.
11. Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K et al. The International Prognostic Index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Ann Oncol* 2009; 20(4): 715-721.

12. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4124-4130.
13. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A 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.
14. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116(18): 3418-3425.
15. D'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht 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.
16. Wei J, Xu J, Cao Y, Zhou J, Zhang Y. Allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: a systemic review and meta-analysis. *Acta Haematol* 2015; 133(2): 136-144.
17. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C 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* 07.08.2017 [Epub ahead of print].
18. Coiffier B, Federico M, Caballero D, Dearden C, Morschhauser F, Jager U et al. Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(9): 1080-1088.
19. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI 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(11): 1863-1869.
20. Petersen SL. Alloreactivity as therapeutic principle in the treatment of hematologic malignancies: studies of clinical and immunologic aspects of allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Dan Med Bull* 2007; 54(2): 112-139.
21. Bashey A, Owzar K, Johnson JL, Edwards PS, Kelly M, Baxter-Lowe LA et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with hematologic malignancies who relapse following autologous transplantation: a multi-institutional prospective study from the Cancer and Leukemia Group B (CALGB trial 100002). *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(4): 558-565.
22. Khouri IF, Champlin RE. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Cancer J* 2012; 18(5): 457-462.

23. Schmitz N, Dreger P, Glass B, Sureda A. Allogeneic transplantation in lymphoma: current status. *Haematologica* 2007; 92(11): 1533-1548.
24. Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143(4): 468-480.
25. Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014; 123(8): 1270-1278.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
27. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
28. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
29. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
30. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
31. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
32. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
33. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
34. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der konsultierten Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“.

Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym ² ; Deutsche Leukämie- und Lymphomhilfe	nein						
Anonym ²	nein						
Anonym ²	nein						
Anonym ² ; Leukämie und Lymphom Selbsthilfegruppe Nordhessen	nein						
Anonym ²	nein						
Anonym ²	nein						

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Version 11/2016

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)?