

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

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum vorläufigen 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 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Allgemeine Anmerkungen.....	2
2.2 Anmerkungen zum Kapitel „Fragestellung“	2
2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“	2
2.4 Literatur.....	3
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	4
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	4
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

1 Dokumentation der Anhörung

Am 20.06.2017 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 13.06.2017 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.07.2017 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Allgemeine Anmerkungen

In einer Stellungnahme wurde der Wunsch geäußert, dass zumindest die größeren Transplantationszentren neben den Fachgesellschaften aktiv in den Bewertungsprozess eingebunden werden sollen.

Gemäß seinem gesetzlichen Auftrag bezieht das Institut externe Sachverständige in seine Arbeit ein (siehe Allgemeine Methoden [1]). Auch in der vorliegenden Nutzenbewertung gab es diesbezüglich eine Ausschreibung, sodass Allen die Möglichkeit gegeben wurde, sich als klinische Sachverständige zu bewerben, um aktiv am Bewertungsprozess teilzunehmen.

Darüber hinaus gibt es ein Anhörungsverfahren, wie es bereits zum Berichtsplan von den Stellungnehmenden genutzt wurde. Die im Rahmen der Anhörung eingebrachten Argumente sind in die Entscheidungen des Instituts einzubeziehen, sodass auch auf diesem Weg eine aktive Einbindung in den Bewertungsprozess möglich ist (siehe Allgemeine Methoden [1]).

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Berichtsplan.

2.2 Anmerkungen zum Kapitel „Fragestellung“

Von 2 Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass unter der Fragestellung 4 (die Nutzenbewertung der allo-SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie im Vergleich zu einer anderen Behandlungsoption einschließlich einer palliativen Behandlung) Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom auszuschließen seien, da diese Subentität eine andere Biologie aufweise und andere Therapieverfahren benötige als periphere (nodale) T-Zell-Lymphome.

Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom war aufgrund der abweichenden Biologie und den damit einhergehenden andersgearteten Therapieansätzen seit Beginn des Projekts geplant. Allerdings wurde dies im vorläufigen Berichtsplan nicht dargestellt. Im Berichtsplan wurde daher für die Fragestellung 4 spezifiziert, dass Patientinnen oder Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen von der Nutzenbewertung ausgenommen sind. Ebenso wurde diese Spezifikation für die Fragestellung 3 übernommen.

2.3 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“

In 2 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit aggressiven B- oder T-Zell Lymphomen eine seltene Indikation darstelle. Vor dem Hintergrund der multimodalen Therapiekonzepte sei die allogene

Stammzelltransplantation nur eine Komponente komplexer Therapiestrategien. Neben der biologisch / genetisch definierten Lymphomsubentität ließe allein die Therapiekomplexität nur eine unscharfe Einteilung von Patientengruppen zu und mache einen validen Vergleich von Therapiekonzepten mit und ohne allogene Stammzelltransplantation nahezu unmöglich. Zudem müssten für solche Vergleiche ausreichend große Patientenkollektive zur Verfügung stehen. Verfügbar seien diesbezüglich überwiegend retrospektiv angelegte Kohortenstudien, die häufig Zeiträume von mehr als 10-20 Jahren umfassen, wodurch relevante Entwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation nur wenig Berücksichtigung fänden.

Die in den Stellungnahmen dargestellte Problematik einer möglichen Strukturungleichheit wird im Berichtsplan adressiert (siehe Abschnitt 4.1.4.1). Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können, ist die Verfügbarkeit von Daten zu wesentlichen Basischarakteristika inklusive Therapiekomponenten notwendig. Diese werden im Bericht detailliert dargestellt. Gegebenenfalls können sie als mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigt werden, sodass auch eine Einschränkung der Nutzensaussage für spezielle Subgruppen von Patientinnen und Patienten oder für einzelne Behandlungsspezifika erfolgen kann.

Es ergibt sich kein Änderungsbedarf für den Berichtsplan.

2.4 Literatur

1. 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.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Deutsche Arbeitsgemein- schaft für Knochenmark- und Blutstammzelltrans- plantation (DAG-KBT)	Dreger, Peter ¹	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Eich, Hans Theodor	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.						
Universitätsklinikum Münster (UKM)	Lenz, Georg ¹	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein
	Schmitz, Norbert ¹	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
	Stelljes, Matthias ¹	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

¹ 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 pharmazeutischen 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 pharmazeutischen 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)?

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.	A 4
A.1.3 – Universitätsklinikum Münster	A 7

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.

Autoren:

- Dreger, Peter

N17-02 Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT) zum vorläufigen Berichtsplan

Grundsätzlich erscheint der vorläufige Berichtsplan sachgerecht und wissenschaftlich gut begründet.

Fragestellung 4 sollte jedoch folgendermaßen präzisiert werden:

*„Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (**ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome**) mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie („T-NHL / Zweitlinie“)“.*

Begründung: Kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) weisen eine andere Biologie und in der Mehrzahl eine wesentlich günstigere Prognose auf als periphere (nodale) T-Zell-Lymphome. Daher gelten hier andere Therapiealgorithmen, bei denen die Stammzelltransplantation auch bei wiederholten Rezidiven bzw. Erkrankungsprogressen nach medikamentöser Systemtherapie keine wesentliche Rolle spielt, sondern stadienabhängig allenfalls eine experimentelle Option darstellt^{1;2}. Insofern würde die Einbeziehung von CTCL in die Analyse zu einer Verwässerung der wissenschaftlichen Evidenz zur Beurteilung der eigentlichen Fragestellung führen.

Referenzen

1. Stadler, R., Assaf, C., Klemke, C. D., and Nashan, D. S2k - Kurzleitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Update 2012. 2014. AWMF online. Ref Type: Online Source

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.

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.

Autoren:

- Eich, Hans Theodor



Universitätsklinikum Münster . Klinik für Strahlentherapie .
– Radioonkologie – . 48129 Münster

**Klinik für Strahlentherapie
– Radioonkologie –**

Univ.-Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich
Direktor

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
(ehemals: Albert-Schweitzer-Straße 33)
48149 Münster

T +49 251 83-47384

F +49 251 83-47355

Vermittlung: T +49 251 83-0

hans.eich@ukmuenster.de
www.ukmuenster.de

Bericht IQWiG-Berichtsplan N17-02 vom 13.06.2017 "Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen"

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; im Auftrag Univ.-Prof. Dr. med. Hans Theodor Eich, Direktor der Klinik für Strahlentherapie Universitätsklinikum Münster

Die allogene Stammzelltransplantation multimodal vorbehandelter Patienten mit aggressiven B- oder T-Zell-Lymphomen stellt eine äußerst seltene Indikation dar. Konsekutiv finden sich in der Weltliteratur lediglich retrospektiv angelegte Kohortenstudien, die z. T. äußerst lange Zeiträume umfassen. Dieses beinhaltet, dass relevante Entwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation z. B. die Optimierung von Konditionierungstherapien oder moderne Konzepte zur Ganzkörperbestrahlung (total body radiation) nur wenig Berücksichtigung finden.

Es ist zu bemerken, dass in der Fragestellung 4, welche Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphomen mit Progress- oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie benannt, die Subentität kutaner T-Zell-Lymphome (CTCL), die eine völlig andere Biologie aufweisen und daher auch andere Therapieverfahren als periphere (nodale) T-Zell-Lymphome benötigen, ausgeschlossen werden sollten.

Seitens der DEGRO empfehlen wir, dass die abschließende Bewertung des IQWiGs über eine peer-reviewed Publikation in einem internationalen Fachjournal publiziert werden sollte und somit einen internationalen Gutachterprozess durchlaufen sollte.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. H. T. Eich

(Direktor der Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Münster im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO))

A.1.3 – Universitätsklinikum Münster

Autoren:

- Lenz, Georg
- Schmitz, Norbert
- Stelljes, Matthias

IQWiG-Berichtsplan N17-02 vom 13.06.2017

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

Stellungnahme von Univ.-Prof. Dr. med. M. Stelljes, Prof. Dr. med. N. Schmitz und Univ.-Prof. Dr. med. G. Lenz, Universitätsklinikum Münster

Die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit aggressiven B- oder T-Zell Lymphomen stellt eine seltene Indikation dieser Therapiemodalität dar. Im Register der EBMT sind für 2015 284 Patienten mit DLBCL und 326 Patienten mit T-NHL dokumentiert, die in Europa eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (Stand 2017). Im deutschen Register Stammzelltransplantation (DRST) wurden 2012-2015 262-316 allogene Stammzelltransplantation pro Jahr gemeldet. Dies entspricht etwa 60 Patienten mit DLBCL/ Jahr. Vor dem Hintergrund der multimodalen Therapiekonzepte, bestehend aus chemo-, immun-, zell- und radiotherapeutischen Behandlungselementen, ist die allogene Stammzelltransplantation nur eine Komponente komplexer Therapiestrategien. Neben der biologisch / genetisch definierten Lymphomsubentität, lässt allein diese Therapiekomplexität nur eine unscharfe Einteilung von Patientengruppen zu und macht einen validen Vergleich von Therapiekonzepten mit und ohne allogene Stammzelltransplantation nahezu unmöglich, zumal für solche Vergleiche ausreichend große Patientenkollektive zur Verfügung stehen müssten.

Die verfügbaren publizierten, überwiegend retrospektiv angelegten Kohortenstudien mit größeren Patientenzahlen umfassen häufig Zeiträume von mehr als 10-20 Jahren, was zu Folge hat, dass relevante Entwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation wie z.B. die bessere Spenderauswahl nach Einführung der hochauflösenden HLA-Typisierung, Optimierung von Konditionierungstherapien sowie von Supportivtherapien nur wenig bis keine Berücksichtigung finden.

Ohne Frage muss auch ein Therapiekonzept wie die allogene Stammzelltransplantation immer wieder kritisch hinterfragt werden. Wünschenswert wären insbesondere prospektive Studienansätze, die unabhängig von industriellen Förderungen / Interessen sind. Diese müssten somit durch öffentliche Gelder finanziert werden, was eine bestehende Forderung an die Politik bleibt.

Sehr zu begrüßen ist, dass der vorläufige Berichtsplan des IQWiG für die Gruppen „Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell-Lymphom (ausgenommen sind primäre ZNS-Lymphome), die auf eine Zweitlinientherapie mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (auto-SZT) nicht angesprochen haben oder rezidiert sind“ sowie „Erwachsene Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Erstlinientherapie („T-NHL / Zweitlinie“)" keine Vergleichsgruppe fordert, da für diese Patienten „keine Vergleichsbehandlungen mit gesichertem kurativem Potenzial zur Verfügung steht, sodass hier alle potenziell verfügbaren Vergleichsinterventionen inklusiver palliativer Behandlung betrachtet werden“. Auch die Zulassung von historischen Vergleichsgruppen ist eine logische Konsequenz der überwiegend kleinen Prüfgruppen.

Wünschenswert ist, dass zumindest die größeren Transplantationszentren neben den Fachgesellschaften aktiv in Bewertungsprozess eingebunden werden. Auch sollte sich die abschließende Bewertung des IQWiGs der internationalen Fachwelt in Form einer peer-reviewed Publikation in einem entsprechend international anerkannten Fachjournal stellen.