

Abschlussbericht



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)

Allogene Stammzelltransplantation bei T-Zell- Non-Hodgkin-Lymphomen

Stand: 17. Juni 2021

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Tragende Gründe	1
A-1.1	Rechtsgrundlage	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-1.2.1	Medizinischer Hintergrund	1
A-1.2.2	Beschreibung der Methode	3
A-1.2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	3
A-1.2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit ..	10
A-1.2.4.1	Spontanverlauf und Relevanz der Erkrankung	10
A-1.2.4.2	Therapeutische Alternativen	10
A-1.2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	10
A-1.2.6	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	11
A-1.2.7	Gesamtbewertung	11
A-1.3	Würdigung der Stellungnahmen	13
A-1.4	Bürokratiekostenermittlung	13
A-1.5	Verfahrensablauf.....	13
A-1.6	Fazit	14
A-2	Beschluss	15
B	Expertengespräche	16
B-1	Expertengespräch am 28. April 2020	16
B-2	Expertengespräch am 18. Januar 2021	16
C	Stellungnahmeverfahren	17
C-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	17
C-2	Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen.....	17
C-3	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	18
C-4	Schriftliche Stellungnahmen	19
C-4.1	Auswertung der schriftlichen Stellungnahme	19
C-5	Mündliche Stellungnahmen	21
C-5.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	21
C-5.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	23
C-6	Würdigung der Stellungnahmen.....	23
C-7	Anhang: Stellungnahme und Wortprotokoll.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PET	Positronenemissionstomografie
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe

A-1.1 Rechtsgrundlage

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

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

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

Die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit sowie die sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der allogenen SZT bei T-Zell-NHL berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 26. März 2019, das Expertengespräch am 28. April 2020 (siehe Wortprotokoll im Abschlussbericht) und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

A-1.2.1 Medizinischer Hintergrund

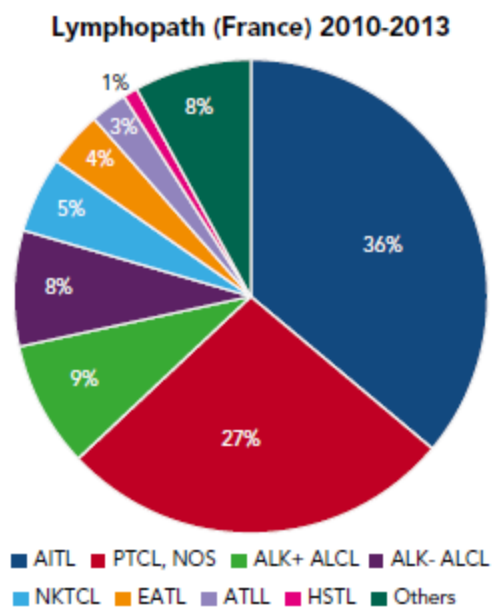
Zu den T-Zell-NHL gehören nach Einteilung der WHO-Klassifikation von 2016 folgende Unterformen¹:

- T-Zell Prolymphozyten Leukämie
- T-Zell Leukämie der groß-granulierten Lymphozyten
- Chronische lymphoproliferative Störung von NK-Zellen
- Aggressive NK-Zell Leukämie
- Systemisches EBV+ T-Zell Lymphom im Kindesalter *
- Hydroa vaccini-forme-like lymphoproliferative Störung *
- Adulte(s) T-Zell Leukämie / Lymphom
- Extranodales NK- / T-Zell Lymphom, nasaler Typ
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom
- Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell Lymphom *
- Indolente T-Zell lymphoproliferative Störung des GI-Trakts *
- Hepatosplenisches T-Zell Lymphom
- Subkutanes Panniculitis-like T-Zell Lymphom

¹ Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 127 (20): 2375–90, 2016 (doi: 10.1182/blood-2016-01-643569) (PMID: [26980727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26980727/))

- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom
- Primäre kutane CD30+ T-Zell lymphoproliferative Störungen
- Lymphomatoide Papulose
- Primäres kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
- Primäres kutanes $\gamma\delta$ -T-Zell Lymphom
- Primäres kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell Lymphom
- Primäres kutanes akrales CD8+ T-Zell Lymphom *
- Primäres kutanes CD4+ kleine / mittelgroßzellige lymphoproliferative Störung der T-Zellen
- Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTCL-NOS)
- Angioimmunoblastisches T-Zell Lymphom
- Follikuläres T-Zell Lymphom
- Nodales peripheres T-Zell Lymphom mit TFH-Phänotyp
- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+
- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-
- Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom

Die Häufigkeit der einzelnen Unterformen zeigt die folgende Abbildung 1 ²:



² 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29699989/))

Klinisch unterscheidet man T-Zell-Lymphome, die

- meist leukämisch verlaufen wie T-Zell-Prolymphozytenleukämie,
- meist primär die Haut befallen, wie Mykosis fungoides oder
- meist primär die Lymphknoten befallen, wie großzelliges anaplastisches Lymphom

T-Zell-Lymphome machen nur 10% bis 20% aller malignen Lymphome aus und haben bei nodalem Befall oder leukämischen Verlauf in der Regel eine deutlich ungünstigere Prognose als die wesentlich häufigeren B-Zell-Lymphome. Bei kutanem Befall stehen Lokalthérapien im Vordergrund, während bei leukämischem Verlauf und nodalem Befall eine systemische medikamentöse Therapie angezeigt ist.

A-1.2.2 Beschreibung der Methode

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

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

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

A-1.2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Bewertung durch das IQWiG

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA den Abschlussbericht N17-02 vom 26.03.2019³ des von ihm beauftragten IQWiG als eine Grundlage der Beratung herangezogen. Das IQWiG hat den Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in zwei Indikationen beim T-Zell-Lymphom untersucht:

1. Die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation 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

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Abschlussbericht [N17-02] Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>

Behandlung mit einer systemischen medikamentösen Therapie allein oder in Kombination mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation [(auto-SZT), („T-NHL/Erstlinie“)].

2. Die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphom (ausgenommen sind kutane T-Zell-Lymphome) mit Progress oder Rezidiv nach systemischer Therapie im Vergleich zu einer anderen Behandlung ohne kurative Intention (schicksalhafter Verlauf) („T-NHL/höhere Linie“).

Fazit des IQWiG zu Fragestellung 1 im Wortlaut:

Erstlinie / allo-SZT⁴ vs. systemische Therapie

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation und einer systemischen medikamentösen Therapie bei therapienaivem T-NHL konnte eine vergleichende Studie für den histologischen Subtyp lymphoblastisches Vorläufer-T-Zell-Lymphom identifiziert werden. Aus dieser Studie konnten für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge berichtet. Hier zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation.

Erstlinie / allo-SZT vs. auto-SZT

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei therapienaivem T-NHL konnte eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu T-NHL gesamt identifiziert werden. Verwertbare Daten waren dieser Studie nicht zu entnehmen. Darüber hinaus steht die Veröffentlichung der Endergebnisse einer abgebrochenen RCT⁵ zu dieser Fragestellung aus, die von den Autoren für Mitte 2019 angekündigt ist.

Erst- und höhere Linie /allo-SZT vs. auto-SZT⁶

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei T-NHL konnten des Weiteren 3 retrospektive vergleichende Kohortenstudien zu T-NHL gesamt und eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu der Subentität Natürliche-Killerzellen-Lymphom identifiziert werden, deren Kollektive heterogen vorbehandelt waren, sodass die Studien nicht eindeutig Fragestellung 1 oder 2 zugeordnet werden konnten. Verwertbare Daten waren allerdings nur für T-NHL gesamt verfügbar. Diesbezüglich ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der zu bewertenden Intervention hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben. Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge berichtet. Hier zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation. Weitere Endpunkte konnten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Fazit des IQWiG zu Fragestellung 2 im Wortlaut:

Höhere Linie / allo-SZT vs. auto-SZT

⁴ allo SZT= allogene Stammzelltransplantation

⁵ AATT-Studie

⁶ auto SZT = autologe Stammzelltransplantation

Für den Vergleich der allogenen und der autologen Stammzelltransplantation bei T-NHL in einer höheren Therapielinie konnte eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie zu T-NHL gesamt identifiziert werden. Verwertbare Daten waren dieser Studie nicht zu entnehmen.

Höhere Linie / allo-SZT vs. schicksalhaften Verlauf

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dem schicksalhaften Verlauf bei Patientinnen und Patienten mit T-NHL mit Progress nach systemischer Therapie konnten ausschließlich nicht vergleichende Studien identifiziert werden, aus denen lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben und Graft-versus-Host-Disease betrachtet wurden. Neben Studien mit subentitätenübergreifender Darstellung zu T-NHL konnten Studien zu den Subentitäten Hepatosplenisches Lymphom und Natürliche-Killerzellen-Lymphom identifiziert werden. Sowohl bei einer gemeinsamen Betrachtung der T-NHL als auch für beide dargestellte Subentitäten zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation im Gesamtüberleben.

Zusammenfassend ergibt sich, dass das IQWiG zu keiner der beiden Fragestellungen vollpublizierte Studienergebnisse identifizieren konnte, die eine Bewertung von Nutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zu alleiniger systemischer Therapie, autologer Stammzelltransplantation oder schicksalhaftem Verlauf in der ersten oder in höheren Therapielinien ermöglichten.

Das Resümee des IQWiG lautet⁷: *„Es bleibt somit zwar die Aussage, dass die allogene Stammzelltransplantation die einzige Heilungschance bietet, wenn alle anderen Optionen ausgeschöpft sind. Ebenso bleibt die Einschätzung, dass das Langzeitüberleben bei dieser Therapie je nach Lymphom-Typ bei etwa 30 % liegt. Um wie viel das aber, gerade angesichts der beträchtlichen therapiebedingten Nachteile, von Vorteil ist, wenn mit Patientinnen und Patienten verglichen wird, die bei vergleichbaren Ausgangsbedingungen keine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann aus den für diesen Bericht vorliegenden Daten nicht geschlossen werden. Für eine verlässliche Aussage hierüber ist es darum unerlässlich, für alle Patientinnen und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen unabhängig von den durchgeführten Therapien Langzeitdaten ab Diagnose in einem krankheitsspezifischen Register zu erfassen beziehungsweise bestehende Register entsprechend umzustrukturieren. Dann wird es in einigen Jahren möglich sein, diagnosespezifische Auswertungen durchzuführen, und damit wird es möglich sein, über Nutzen und Schaden der allogenen Stammzelltransplantation zu urteilen. Außerdem kann dann – auf belastbarer Datengrundlage – das Langzeitüberleben nach allo-SZT einerseits empirischen Daten zum schicksalhaften Verlauf andererseits gegenübergestellt werden. Schließlich würden Vergleiche zu neuen Therapieentwicklungen möglich. Dies scheint insbesondere auch vor dem Hintergrund der Entwicklungen im Bereich der CAR-T-Zell-Therapie sinnvoll⁸.“*

Bewertung durch den G-BA

Die Ergebnisse des IQWiG-Berichts verdeutlichen, dass die allogene SZT beim T-NHL mit seiner sehr heterogenen Krankheitsverteilung auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse nur schwer einer abschließenden Bewertung zu unterziehen ist. Deshalb legt der G-BA im Zuge seiner Bewertung auch ein besonderes Augenmerk auf nationale und internationale Leitlinienempfehlungen.

Da die Resultate der randomisiert kontrollierten AATT- Studie, bei der autologe mit allogener Stammzelltransplantation bei drei Subentitäten des T-NHL verglichen werden, zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung durch das IQWiG noch nicht bekannt sein konnten, sich die Ergebnisse

⁷ Seite 50 des IQWiG-Berichts

⁸ Zugelassene CAR-T-Zellpräparate sind bislang nur für großzellige, CD19-positive B-Zell-Lymphome verfügbar (Stand 27.05.2020).

jedoch für die Nutzenbewertung als relevant darstellten, hat der G-BA zudem diese Studie für seine Nutzenbewertung herangezogen.

Die AATT-Studie,⁹ wurde auf dem ASCO-Kongress 2019 vorgestellt und liegt bis zur Beschlussfassung noch nicht als Vollpublikation vor. Die Studie wurde gemeinsam von der deutschen Studiengruppe DSHNHL und der französischen Gruppe LYSA an 17 Kliniken in Deutschland und 27 Kliniken in Frankreich durchgeführt. Rationale für das Konzept der AATT-Studie waren Studien- und Registerauswertungen, die günstige Ergebnisse für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphomen als Konsolidierung in der Erstlinie sowohl bei allogener als auch autologer Stammzelltransplantation zeigten. Die AATT-Studie ist die erste prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich beider Therapieoptionen.

Aufgrund der niedrigeren Rezidivrate entwickelte man die Hypothese, dass durch allogene Stammzelltransplantation die 3-Jahresrate für ereignisfreies Überleben (EFS) von 35% auf 60% verbessert werden kann. Bei einem Alpha von 5% und einer Power von 80% betrug die Fallzahlschätzung 140.

Einschlusskriterien für die AATT-Studie waren:

- Alter 18-60 Jahre
- Allgemeinzustand nach ECOG 0 bis 3
- Diagnose eines T-Zell-Lymphoms folgender Untergruppen
 - PTCL-NOS
 - Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)
 - Anaplastisches T-Zell-Lymphom (ALCL), ALK negativ
 - Enteropathie Typ T-Zell-Lymphom
 - Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
 - Subkutanes T-Zell-Lymphom vom Typ Panniculitis
- Alle Stadien außer Stadium I und aalPI 0

Patientinnen und Patienten mit ALCL ALK+ wurden aufgrund der guten Prognose bei einem hohen Risiko für letale Komplikationen bei allogener Stammzelltransplantation nicht eingeschlossen.

Da zum Zeitpunkt der IQWiG-Berichterstellung die Ergebnisse der Studie noch nicht vorlagen, nahm der G-BA für seine Nutzenbewertung Kontakt mit der Studiengruppe auf. Dabei wurde vom Erstautor neben dem Abstract auch die Kongresspräsentation zur Verfügung gestellt.

Folgende Ergebnisse stehen dem G-BA (Stand 09.11.2020) zur Verfügung:

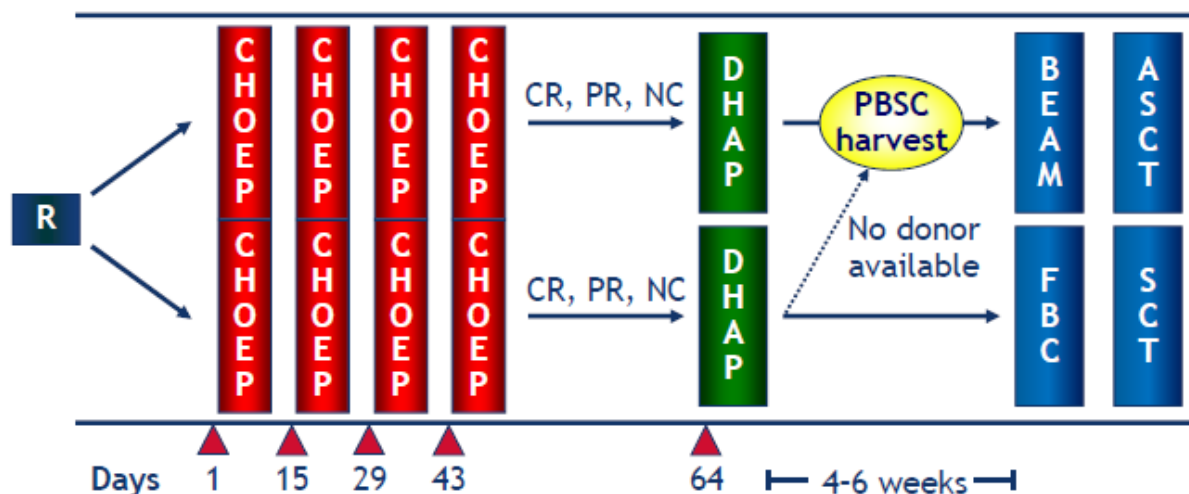
Von März 2011 bis Juni 2014 wurden 104 Patientinnen und Patienten rekrutiert, 44 in Deutschland und 60 in Frankreich. Ein Patient erhielt keine Studientherapie und wurde bei der ITT-Analyse ausgeschlossen. Bei einer 1. Zwischenanalyse wurde im August 2014 die Studie nach Einschluss von 104 Patientinnen und Patienten abgebrochen, da die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied im EFS von 25% nach 3 Jahren nachweisen zu können, nur 10% betrug und damit zu gering war. Auch die beobachtete transplantationsbedingte Sterblichkeit trug zu dieser Entscheidung bei.

Primär wurden alle Patienten für autologe oder allogene Stammzelltransplantation randomisiert. Bei Randomisation für allogene Stammzelltransplantation wurde sofort eine Spendersuche eingeleitet. In Frankreich wurden nur 10/10 und in Deutschland auch 9/10-HLA-identische verwandte oder nicht-verwandte Spender akzeptiert. Zunächst erhielten alle Patientinnen und Patienten 4 Zyklen CHOEP 14 mit G-CSF. Bei Erreichen einer CR, PR oder

⁹ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7503

NC (=SD)¹⁰, keiner aktiven Infektion und keiner relevanten Organtoxizität folgte ein Zyklus DHAP, bei Randomisation für autologe Stammzelltransplantation oder allogener Transplantation und (noch) fehlendem passenden Spender mit anschließender Sammlung peripherer autologer Blutstammzellen. Je nach Randomisation folgte eine Konsolidierung mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation. Zur Konditionierung wurden BEAM (BCNU, Ara-C, VP16, Melphalan) vor autologer und FBC (Fludarabin, Busulfan, Cyclophosphamid) vor allogener Stammzelltransplantation eingesetzt. Die GvHD-Prophylaxe im allogenen Arm bestand aus ATG, Mycophenolat Mofetil und Cyclosporin A. Bei fehlender Verfügbarkeit eines HLA-identischen Spenders konnte auch im Arm mit allogener Transplantation autolog transplantiert werden (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2:



BEAM: BCNU 300 mg/m², Ara-C 1600 mg/m², VP-16 800 mg/m², Mel 140 mg/m²

FBC: Fludarabine 125 mg/m², Busulfan 12 mg/kg, Cyclophosphamide 120 mg/kg

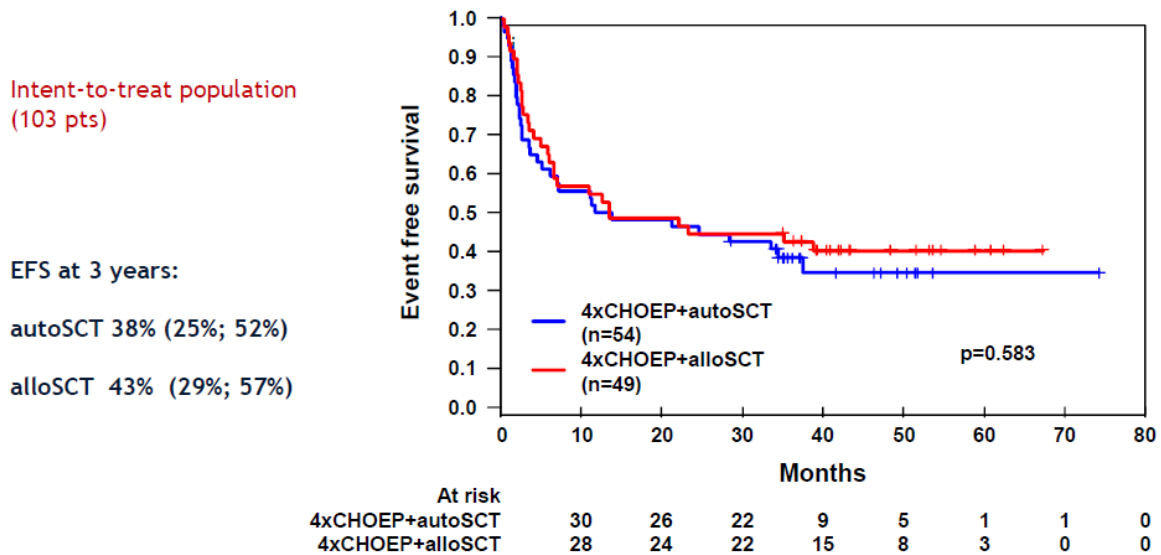
Ausgewertet wurden 103 Patientinnen und Patienten, davon in relevanter Fallzahl PTCL-NOS (n=41), AITL (n=35) und ALCL-ALK- (n=15). Nur n=8 entfielen auf die selteneren Unterformen der T-NHL bzw. konnten nicht näher zugeordnet werden (n=2). Das mediane Alter lag in beiden Armen bei 50 Jahren, es überwog das männliche Geschlecht (63%). Die prognostisch relevanten Faktoren wie LDH, AZ, Stadium und IPI waren in beiden Armen ausgeglichen. Es überwogen fortgeschrittene Stadien (III/IV ca. 90%), ca. 60% waren IPI 2 oder 3.

Die Therapie gemäß Protokoll mit der jeweiligen Transplantation beendeten nur 63% der Patientinnen und Patienten im auto-Arm und nur 53% im allo-Arm. 8 Patientinnen und Patienten (14%) im allo-Arm waren autolog transplantiert worden, meist wegen des Fehlens eines HLA-identischen Spenders (n=7) und eine/r, da der allo-Arm geschlossen worden war. Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch war in den meisten Fällen ein Progress des Lymphoms (n=20). Die CR/CRu-Rate bzw. PR-Rate lag im auto-Arm bei 39% bzw. 17% (Ansprechrate 56%) und im allo-Arm bei 51% bzw. 8% (Ansprechrate 59%). Im auto-Arm waren 18 Patientinnen und Patienten verstorben (33%), meist am Lymphomprogress (n=13 bzw. 72%). Letale Komplikationen traten bei autologer Stammzelltransplantation in keinem Fall auf. Im allo-Arm waren 21 Patientinnen und Patienten verstorben (43%), davon 11 am Lymphomprogress (52%) und 8 an letalen Komplikationen (38%). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten lag das ereignisfreie und das Gesamtüberleben nach 3 Jahren lagen im auto-Arm bei 38% bzw. 70% und im allo-Arm bei 43% bzw. 57% (siehe unten).

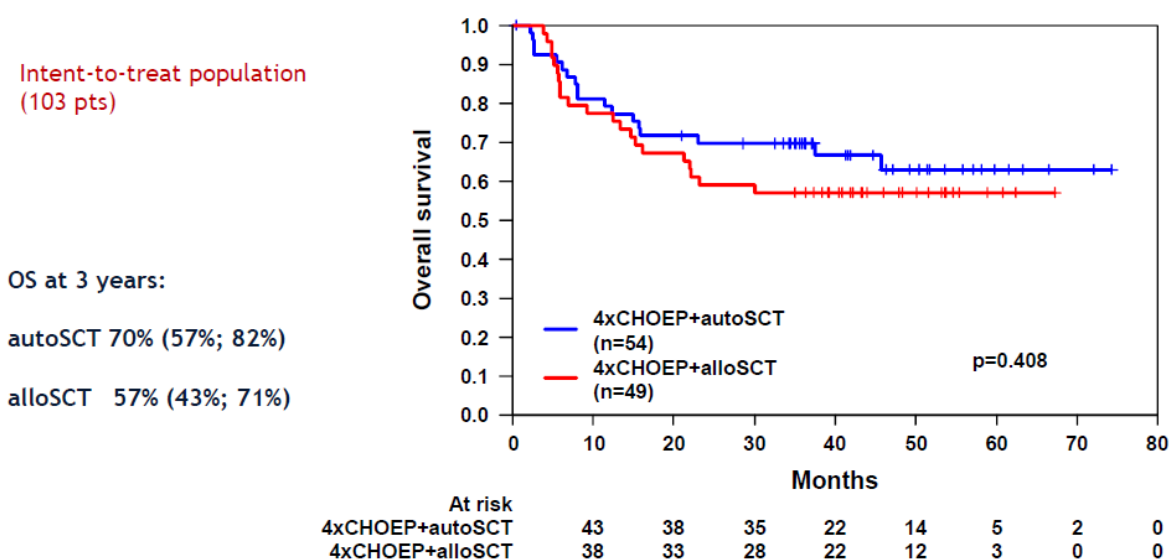
¹⁰ CR = komplette Remission (Rückbildung), PR = partielle Remission, NC = „no change“ (keine Änderung bzw. SD „stable disease (stabile Erkrankung), PD = „progressive d.“ (progrediente E.)

Diese Differenzen sind nicht signifikant. Dass sich der Trend gegen autologe Stammzelltransplantation beim EFS in einen Trend zugunsten von autologer Stammzelltransplantation beim Gesamtüberleben umgekehrt hat, könnte nach Auskunft des Studienleiters bei der Anhörung daran liegen, dass ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten im auto-Arm im Rezidiv allogene transplantiert worden war. Auch bei einer Auswertung nur der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich transplantiert worden waren, ergab sich keine signifikante Differenz zugunsten des allo-Arms für das ereignisfreie oder Gesamtüberleben. Allerdings wurden bei Auswertung nur der tatsächlich protokollgemäß transplantierten Patientinnen und Patienten die Differenzen im Hinblick auf die behandlungsbedingte Sterblichkeit zugunsten der autologen Stammzelltransplantation (nach einem Jahr 0% versus 23%) und die Rezidivrate zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation (bei Patienten mit CR/PR 0% versus 36% nach einer medianen Nachbeobachtung von 42 Monaten) deutlicher.

AATT study: EFS according to treatment arm



AATT study: OS according to treatment arm



Das Fazit der Autoren lautet:

“In conclusion, standard chemotherapy followed by high-dose therapy and autologous transplantation remains a preferred option for younger patients with peripheral T-cell lymphoma. Allogeneic transplantation can achieve long-term survival also after failure of autologous transplantation and, therefore, is considered the treatment of choice for patients with relapsed or refractory disease.” (Zusammenfassend bleibt Standard-Chemotherapie gefolgt von Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation eine günstige Therapieoption für junge Patientinnen und Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen. Mit allogener Stammzelltransplantation kann ein Langzeitüberleben auch noch nach Versagen von autologer Stammzelltransplantation erreicht werden und ist deshalb die Therapie der Wahl für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung.)

Zusammenfassend ergibt sich für den G-BA aus den Daten der AATT-Studie:

1. Es handelt sich um eine randomisierte Studie ohne Hinweise auf eine relevante Verzerrung, wie der Vergleich der prognostisch relevanten Merkmale belegt.
2. Obwohl nur bis zum Alter von 60 Jahren eingeschlossen wurde (Median 50 Jahre) und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten ganz überwiegend nicht oder nur geringfügig eingeschränkt war (80% mit ECOG 0 oder 1), war eine allogene Stammzelltransplantation mit einer hohen therapieassoziierten Mortalität verbunden, sodass sich die geringere Rückfallrate nicht in einen Vorteil im Gesamtüberleben übertragen ließ.
3. Die Strategie, in der Erstlinie bei Erreichen einer PR oder CR zunächst autolog zu transplantieren und erst bei Eintritt eines Rezidivs eine allogene Transplantation anzustreben, ist mit einer mindestens vergleichbaren Langzeitüberlebensrate verbunden und minimiert die letale Toxizität in der Erstlinie.

Da in der AATT-Studie nur zu den Unterformen AITL, PTCL-NOS, ALCL-ALK- eine relevante Anzahl an Patienten eingeschlossen worden sind, liegen auch nur für diese Unterformen belastbare Ergebnisse vor. Als Fazit lässt sich aus den Ergebnissen der AATT-Studie für diese Unterformen ableiten, dass in der Erstlinientherapie eines T-NHL die Konsolidierung durch eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer SZT einer allogenen SZT vorzuziehen ist.

Nationale und internationale Leitlinienempfehlungen

Für die Bewertung durch den G-BA sind auch die Aussagen von nationalen und internationalen Leitlinien relevant. Bezüglich der in der AATT-Studie untersuchten Unterformen des T-NHL (AITL, PTCL-NOS, ALCL-ALK-) enthält die aktuelle Leitlinie der DGHO (Version September 2019) eine Empfehlung, die das Fazit der AATT-Studie stützt: *„Für Patienten, die auf die Primärtherapie gut ansprechen (CR bzw. gute PR), wird eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) empfohlen, da in mehreren Phase II Studien ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von ca. 50% gezeigt werden konnte.“* Bei ALCL-ALK+ wird aufgrund der guten Prognose eine Konsolidierung mit Stammzelltransplantation in der Erstlinie nicht empfohlen.

Auch die ESMO-Leitlinie von 2015¹¹ enthält für die folgenden Unterformen des T-Zell-Lymphoms, PTCL-NOS, AITL, ALCL ALK+, ALCL ALK– eine gleichlautende Empfehlung: *„On the basis of these data, a dose-dense CHOEP schedule „followed by autoSCT in chemosensitive and transplant-eligible patients represents an evidence-based approach adoptable outside of a clinical trial [III,B]“. („Auf dieser Datengrundlage ist ein dosisdichtes CHOEP-Protokoll gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, bei Chemotherapiesensitivität des Lymphoms und Eignung der Patientin bzw. des Patienten für eine Transplantation, eine evidenzbasierte Therapiestrategie außerhalb klinischer Studien.“)*

¹¹ d'Amore F, Gaulard P, Trümper L et al.: Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 26 Suppl 5: v108–15, 2015 (doi: 10.1093/annonc/mdv201) (PMID: 26314772)

Lediglich für die therapeutische Strategie bei ALCL ALK+ unterscheiden sich die beiden Leitlinienempfehlungen. Für diese Unterform wird aufgrund der guten Prognose entweder eine alleinige Chemotherapie oder maximal eine autologe SZT als Erstlinientherapie empfohlen. Eine allogene SZT ist auch hier als nachrangig zu betrachten.

Bei den häufigsten Unterformen der nodalen T-Zell-Lymphome entspricht eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation also dem anerkannten Versorgungsstandard.

Für den Einsatz der allogenen SZT nach Versagen einer autologen SZT spricht auch folgende Empfehlung der bereits zitierten ESMO-Leitlinie: „In conclusion, alloSCT is a valid treatment option in transplant-eligible relapsed PTCL patients, also after a failed prior autograft. The benefit is most evident in chemosensitive patients. A RIC-alloSCT should be preferred to a myeloablative approach in order to reduce NRM. In the upfront setting, alloSCT should be carried out primarily within clinical trials.“ (*„Zusammenfassend ist allogene Stammzelltransplantation eine wertvolle Behandlungsmöglichkeit bei geeigneten Patientinnen und Patienten mit peripheren T-Zell-Lymphomen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation. Eine dosisreduzierte allogene Stammzelltransplantation sollte einer myeloablativen Konditionierung vorgezogen werden, um die behandlungsbedingte Sterblichkeit zu senken. In der Erstlinie sollte allogene Stammzelltransplantation vorzugsweise nur in klinischen Studien eingesetzt werden.“*)

Auch die DGHO-Leitlinie konstatiert, dass bei refraktären T-Zell-Lymphomen oder einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation eine allogene Stammzelltransplantation die einzige Therapieoption mit einem gesicherten kurativen Potenzial ist.

Zusammengefasst sprechen auch die Ergebnisse der Leitlinienempfehlungen dafür, dass bei einem T-NHL mit den Unterformen AITL, PTCL-NOS, ALCL-ALK- in der Erstlinientherapie zunächst die Konsolidierung durch eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer SZT anzustreben ist.

A-1.2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

A-1.2.4.1 Spontanverlauf und Relevanz der Erkrankung

T-NHL sind seltene maligne Erkrankungen des Immunsystems, die sich durch ein schnelles Wachstum mit erheblicher klinischer Symptomatik auszeichnen. Die Inzidenz in den USA liegt bei ca. 1:100.000¹²; so dass hochgerechnet auf Deutschland ca. 800 Neuerkrankungen pro Jahr zu erwarten sind. Die Prognose bei nodalem Befall oder leukämischen Verlauf ist deutlich ungünstiger als die der Patientinnen und Patienten mit einem B-Zell-Lymphom. Ohne Behandlung oder bei fehlendem Ansprechen auf eine Behandlung verlaufen sie regelhaft tödlich, häufig innerhalb von Monaten.

A-1.2.4.2 Therapeutische Alternativen

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

A-1.2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

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

¹² 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29699989/))

A-1.2.6 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

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

A-1.2.7 Gesamtbewertung

Vor dem Hintergrund der Gesamtabwägung gemäß 2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO schließt der G-BA die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten bei 3 Unterformen eines T-Zell-Lymphoms, wenn sie unter systematischer Induktionstherapie in der Erstlinie eine partielle oder komplette Remission erreichen und autolog transplantiert werden können, aus der stationären Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung aus. Dieser Ausschluss bezieht sich auf 3 Entitäten (AITL, PTCL-NOS, ALCL-ALK-), zu denen Daten einer relevanten Anzahl von Patientinnen und Patienten aus der AATT-Studie vorlagen. Dieser Ausschluss wird gestützt von mehreren gleichgerichteten LL-Empfehlungen (DGHO, ESMO). Zusätzlich von diesem Ausschluss umfasst ist das ALCL-ALK+. Aufgrund der günstigen Prognose allein durch eine Chemotherapie, hat die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie hier einen nachrangigen Stellenwert. Dies wird gestützt durch eine entsprechende Empfehlung der DGHO.

Aufgrund der deutlich höheren letalen Toxizität bei gleichzeitig fehlendem signifikantem Vorteil im Gesamtüberleben, sieht der G-BA für die allogene Stammzelltransplantation in den genannten Indikationen kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative und schließt die Leistung aus dem Leistungskatalog der GKV aus.

Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass sich in den kommenden Jahren, beispielsweise aufgrund der Identifikation geeigneter Patientensubgruppen, ggf. auch im Kontext einer veränderten Gesamt-Behandlungsstrategie, das Verhältnis der Risiken (Toxizitäts- vs. Rezidivrisiko) zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation bei den genannten Indikationen verschieben kann. Hierfür gibt es auch schon erste Überlegungen der Fachwelt, wie im Stellungnahmeverfahren nach § 92 Absatz 7d SGB V zum gegenständlichen Beschlussvorhaben und auch im Laufe des weiteren Verfahrens deutlich geworden ist. Der G-BA wird auch daher zukünftig, beispielsweise bei Vorliegen konkreter neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und darauf basierender Studienvorhaben, auch unter Berücksichtigung seiner Beobachtungspflicht gemäß 1. Kapitel § 7 Absatz 4 VerfO, seinen Beschluss ggf. überprüfen. Der Fachwelt wird empfohlen, bei Vorliegen diesbezüglicher Hinweise an den G-BA heranzutreten.

Die allogene Stammzelltransplantation behält zudem einen Stellenwert in der Behandlung der T-NHL. Wenn jenseits der Erstlinientherapie, unter anderem auch nach autologer Stammzelltransplantation, ein Rezidiv auftritt, gilt eine allogene Stammzelltransplantation aktuell als einzige Therapieoption mit einem gesicherten kurativen Potenzial und entspricht dem derzeit anerkannten Therapiestandard.

Außerdem kann die allogene SZT weiterhin in der Erstlinientherapie anstelle einer autologen SZT eingesetzt werden, wenn durch die Induktionstherapie keine komplette oder partielle Remission erreicht wurde. Mit diesem Beschluss sind keine Vorgaben zum Umfang der

Diagnostik für die Ermittlung des Remissionsstatus verbunden. Entsprechend international konsentierter Leitlinien können die klassischen Verfahren der Schnittbilddiagnostik (CT, MRT) durch eine FDG-PET-Untersuchung zur Bestimmung des Remissionsstatus ergänzt werden („Lugano-Klassifikation“).¹³ Maßgeblich für die Erbringbarkeit der allogenen SZT in dieser Konstellation ist die diagnostisch gesicherte Feststellung, dass eine vollständige oder partielle Remission nach oder im Laufe der Erstlinientherapie durch R-CHO(E)P oder ähnliche Protokolle nicht erreicht wurde.

Eine allogene SZT kann ferner in solchen Fällen eingesetzt werden, in denen aus anderen Gründen nicht autolog transplantiert werden kann. Dies ist zum Beispiel dann der Fall, wenn eine autologe SZT geplant ist, es jedoch nicht gelingt, ausreichend hämatopoetische Zellen für eine autologe Stammzelltransplantation zu gewinnen. Gründe hierfür können vor allem ein initialer Knochenmarksbefall oder eine ungewöhnlich hohe Sensitivität des Patienten gegenüber den in früherem Stadium eingesetzten Zytostatika sein. Auch eine umfangreiche Vorbestrahlung des Achsen skeletts einschließlich Becken kann ein Grund sein. Diese Fälle sind zwar selten, führen aber dazu, dass weder ausreichend periphere Blutstammzellen nach G-CSF-Stimulation gewonnen werden können noch eine Entnahme durch Punktion des Beckenkamms möglich ist.

Schließlich gibt es auch sehr seltene Unterformen des T-Zell-Lymphoms, wie das hepatosplenische T-Zell-Lymphom, bei dem aufgrund seines besonders ungünstigen Verlaufs und des hohen Rezidivrisikos bereits in der Erstlinientherapie weiterhin auf die Möglichkeit einer Konsolidierung mit allogener Stammzelltransplantation zurückgegriffen werden kann.

Nach Auswertung der verfügbaren Daten wurde deutlich, dass die bisherige Datenlage in Bezug auf (sehr) seltene Subentitäten des T-NHL, außer den Unterformen PTCL-NOS, AITL und ALCL sowie für Fallkonstellationen, bei denen in der Erstlinientherapie keine Remission erreicht werden kann, eine abschließende Evidenzbewertung der allogenen Stammzelltransplantation nicht möglich ist. Ergebnisse des IQWiG-Berichtes zeigten darüber hinaus, dass es zur allogenen Stammzelltransplantation bei diesen Fallkonstellationen keine Studienaktivitäten gibt, die in absehbarer Zeit eine abschließende Nutzenbewertung des G-BA ermöglichen. Die Entscheidung für eine allogene Stammzelltransplantation kann in diesen individuellen medizinischen Konstellationen, in Kenntnis der verfügbaren Datenlage und unter Abwägung von Nutzen und Risiken, weiterhin erfolgen. Auch für die Behandlung eines Rezidivs jenseits der Erstlinientherapie bleibt die Option der allogenen Stammzelltransplantation bestehen, dies nicht zuletzt, weil die allogene Stammzelltransplantation in vielen Fällen die noch einzig verbleibende potenziell kurative Therapieoption ist.

Der G-BA sieht es daher aus medizinischen Gründen nicht als erforderlich an, das Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V für die allogene Stammzelltransplantation bei den nicht unter § 4 Absatz 2 der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung ausgeschlossenen T-NHL Subentitäten sowie zu Therapielinien jenseits der Erstlinie, als auch für Fallkonstellationen, bei denen in der Erstlinientherapie keine Remission erreicht werden kann, fortzuführen. Es handelt sich dabei um sehr seltene Subentitäten des T-NHL (siehe Kap. 2.1) und seltene Fallkonstellationen.

Es besteht deshalb aus seiner Sicht kein Bedarf einer Regelung nach § 137c SGB V. Das Bewertungsverfahren zur allogenen Stammzelltransplantation für die genannten Indikationen wird daher gemäß 2. Kapitel § 9a Absatz 2 der VerfO eingestellt. Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden.

¹³Cheson BD et al., J Clin Oncol 32:3059-3067, 2014

A-1.3 Würdigung der Stellungnahmen

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

Zur Klarstellung werden im Beschlussentwurf unter Nummer I die folgenden unterstrichenen Wörter ergänzt:

„... bei denen in ausreichender Menge autologe Stammzellen gewonnen werden und die autolog transplantiert werden können.“

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

A-1.4 Bürokratiekostenermittlung

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

A-1.5 Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
	29.04.2004	Antrag des VdAK auf Überprüfung der Behandlungen mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V;
Plenum	17.08.2004	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der Behandlungen mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V und Beauftragung des UA MB / AG SZT
UA MB (stationär)	17.08.2004	Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
	11.11.2004	Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
Plenum	15.03.2005	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung der Methode Stammzelltransplantation
UA MB (stationär)	22.11.2005	Beschluss zur Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung
	2005-2017	Beratungen ruhten aufgrund regelmäßiger Priorisierungen gemäß 2. Kapitel § 5 VerFO
Plenum	19.03.2015	Einstellung der Beratungen zu acht Methoden der Stammzelltransplantation - SZT (u. a. Allogene SZT beim Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsrisiko bei refraktärem Rezidiv)
Plenum	16.03.2017	Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens nach § 137c Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-NHL und bei T-Zell-NHL
	26.03.2019	Vorlage des IQWiG-Abschlussberichts zur allogenen Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-NHL und bei T-Zell-NHL
Plenum	16.01.2020	Beschluss zum aggressiven B-Zell-NHL
AG SZT	25.08.2020	Fertigstellung der Beschlussempfehlung zum T-Zell-NHL

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
UA MB	27.08.2020	Beratung der Beschlussempfehlung zum T-Zell-NHL, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5 sowie 92 Abs. 7d SGB V
UA MB	22.10.2020	Anhörung zum T-Zell-NHL
UA MB	26.11.2020	Würdigung der Stellungnahmen und Vertagung der abschließenden Beratung zum T-Zell-NHL
UA MB	27.05.2021	Abschließende Beratung zum T-Zell-NHL
Plenum	17.06.2021	Beschluss zum T-Zell-NHL

A-1.6 Fazit

Die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit den folgenden Unterformen eines T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms:

- Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTCL-NOS),
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
- Anaplastisches großzelliges Lymphom,

die unter systemischer Induktionstherapie in der Erstlinie eine partielle oder komplette Remission erreichen, bei denen in ausreichender Menge autologe Stammzellen gewonnen werden und die autolog transplantiert werden können, ist grundsätzlich der Nutzen nach § 137 c Abs. 1 Satz 2 SGB V nicht hinreichend belegt, und sie weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, so dass sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich ist. Sie darf insoweit nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien erbracht werden. Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß § 2 Abs. 1a SGBV und Leistungserbringung gemäß § 2 Satz 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Das Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V wird für die Methode allogene Stammzelltransplantation bei den nicht unter §4 Absatz 2 der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung ausgeschlossenen Subentitäten des T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms sowie zu Therapielinien jenseits der Erstlinie, als auch für Fallkonstellationen, bei denen in der Erstlinientherapie keine Remission erreicht werden kann, nach dem 2. Kapitel § 9a Absatz 2 VerfO eingestellt, da zum jetzigen Zeitpunkt kein Bedarf an einer Regelung besteht.

Berlin, den 17. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2 Beschluss

Veröffentlicht im Bundesanzeiger am 25. August 2021 (BAnz AT 25.08.2021 B4)



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Allogene Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 17. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2021 beschlossen, die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. November 2020 (BAnz AT 19.02.2021 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 Absatz 2 wird nach Nummer 4 die folgende Nummer 5 angefügt:
 - „5 Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit den folgenden Unterformen eines T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms:
 - Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTCL-NOS),
 - Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom,
 - Anaplastisches großzelliges Lymphom,die unter systemischer Induktionstherapie in der Erstlinie eine partielle oder komplette Remission erreichen, bei denen in ausreichender Menge autologe Stammzellen gewonnen werden und die autolog transplantiert werden können.“
- II. Für die nicht in Nummer I genannten T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom-Subentitäten sowie zu Therapielinien jenseits der Erstlinie inklusive solcher Fallkonstellationen, bei denen in der Erstlinientherapie durch die Induktionstherapie keine Remission erreicht werden konnte, stellt der G-BA die Beratungen zur Methodenbewertung der Stammzelltransplantation ein.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 17. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Expertengespräche

B-1 Expertengespräch am 28. April 2020

Das Wortprotokoll zum Expertengespräch am 28. April 2020 ist in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter www.g-ba.de abrufbar.

B-2 Expertengespräch am 18. Januar 2021

Das Wortprotokoll zum Expertengespräch am 18. Januar 2021 ist in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter www.g-ba.de abrufbar.

C Stellungnahmeverfahren

C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 27. August 2020 neben den Spitzenorganisationen der betroffenen Leistungserbringer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V auch folgenden Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme (SN) zu erteilen war, festgestellt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der SN	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	25.09.2020	Verzicht auf eine Stellungnahme
<i>Einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (AWMF-Fachgesellschaften)</i>		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	25.09.2020	gemeinsame Stellungnahme der DGHO und GLA
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben	
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
<i>Einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (non-AWMF-Fachgesellschaften)</i>		
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben

C-2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Die folgende nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisation hat unaufgefordert Unterlagen eingereicht:

Organisation/Institution	Eingang der Positionierung	Bemerkungen
German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)	25.09.2020	gemeinsame Stellungnahme der DGHO und GLA

C-3 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Den Stellungnehmern wurden der Beschlussentwurf sowie die Tragenden Gründe zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung übermittelt.

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter www.g-ba.de abrufbar.

C-4 Schriftliche Stellungnahmen

C-4.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahme

Schriftliche Stellungnahme von DGHO und GLA	Auswertung	Beschlussentwurf
<p>Die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei erwachsenen PatientInnen mit den unter § 4 Absatz 2 genannten Unterformen im Rahmen klinischer Studien bleibt möglich.</p> <p>Begründung</p> <p>Eine Reihe von Publikationen, insbesondere die im Beschlussentwurf mehrfach genannte AATT-Studie (Schmitz et al. Blood 2020, submitted), zeigen, dass das biologische Wirkprinzip der allogenen Stammzelltransplantation, der sogenannte Transplantat-gegen-Lymphom-Effekt (GVL), in dieser Indikation besonders wirksam ist. Lymphom-Rezidive traten bei tatsächlich transplantierten Patienten nicht auf, wenn frühzeitig allogene transplantiert wurde. Insofern ist sehr gut vorstellbar, dass bei Optimierung des Studiendesigns (z.B. Optimierung der Induktionsphase) und der Transplantationsstrategie (z.B. Toxizitätsreduzierte Konditionierung, alternative Spender) durch Vermeidung von Frühprogressen und Toxizitäts-bedingten Todesfällen der GvL-Effekt zu einer signifikanten Überlegenheit der allogenen Transplantation im Vergleich zur autologen Transplantation und anderen modernen Therapieverfahren führen könnte. Weiterhin zeichnen sich in aktuellen Studien molekulare und bildgebende Verfahren zu frühen Prognoseeinschätzung in der Erstlinientherapie ab, wie insbesondere die PET/CT Untersuchung (z.B. Schmitz et al. Hematological Oncology. 2020;1–13, Heavican et al. Blood 2019;133:1664-1676). Es ist durchaus vorstellbar, dass dem GVL-Effekt mittels allogener Stammzelltransplantation in so definierten Patientengruppen eine besondere Bedeutung zukommt, die es in zukünftigen Studien zu überprüfen gilt.</p>	<p>Der G-BA nimmt die Stellungnahme zur Kenntnis. Es wird auf die Rechtslage verwiesen: Der G-BA schließt die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie für die Behandlung der genannten Patientenkonstellationen aus, weil es angesichts der vorliegenden Studienergebnisse am Vorliegen des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative mangelt. Aus diesem Grund ist eine Leistungserbringung zu Lasten der GKV auch im Rahmen klinischer Studien unmöglich.</p> <p>Gegenwärtig gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass eine andere Induktionstherapie oder eine veränderte Patientenauswahl doch zu einer Neubewertung des Potenzials führen würde. Nach Auffassung des G-BA stellt für die betrachtete Patientengruppe insgesamt die autologe Stammzelltransplantation derzeit die bestverfügbare Versorgung dar.</p> <p>Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass sich in den kommenden Jahren, beispielsweise aufgrund verbesserter Diagnostik zur Prognoseeinschätzung und Identifikation geeigneter Patientensubgruppen, ggf. auch im Kontext einer veränderten Gesamt-Behandlungsstrategie, das Verhältnis der Risiken (Toxizitäts- vs. Rezidivrisiko) zugunsten der allogenen Stammzelltransplantation verschieben</p>	<p>Keine Änderung</p>

Schriftliche Stellungnahme von DGHO und GLA	Auswertung	Beschlussentwurf
<p>Bei im Gegensatz zu anderen aggressiven (B-) Lymphomen fehlenden Alternativen sollte deshalb die Möglichkeit erhalten bleiben, die allogene Transplantation bei PTCL-NOS, AILT und ALCL, ALK-negativ, auch konsolidierend im Rahmen der Erstlinientherapie in klinischen Studien prüfen zu können.</p>	<p>kann. In diesem Fall obliegt dem G-BA die Pflicht zu prüfen, ob eine Neubewertung der Methode erfolgen muss. Der Fachwelt wird empfohlen, bei Vorliegen diesbezüglicher Erkenntnisse bzw. konkreter Studienvorhaben, an den G-BA heranzutreten.</p>	

C-5 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 22. Oktober 2020 eingeladen.

C-5.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 22. Oktober 2020 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/ Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
DGHO	Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. med. Norbert Schmitz	nein	ja	ja	ja	nein	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

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?

Frage 3: Honorare

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 für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit 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 für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?

C-5.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

In der Anhörung wurden die in der schriftlichen Stellungnahme erwähnten Aspekte wiederholt. Zusätzlich wurde vorgetragen, dass die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen nicht in ausreichender Menge autologe Stammzellen gewonnen werden können, erforderlich sei. Diese Möglichkeit war bereits im Beschlussentwurf enthalten, der Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens war.

Zur Klarstellung werden im Beschlussentwurf unter Nummer I die folgenden unterstrichenen Wörter ergänzt:

„... bei denen in ausreichender Menge autologe Stammzellen gewonnen werden und die autolog transplantiert werden können.“

C-6 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

Einwände oder Änderungswünsche ohne Bezug auf den Stellungnahmegegenstand wurden nicht berücksichtigt.

C-7 Anhang: Stellungnahme und Wortprotokoll

Die schriftliche Stellungnahme sowie das Wortprotokoll der Anhörung sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Die Anlage zum Abschlussbericht ist unter www.g-ba.de abrufbar.