



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Anlage zum Abschlussbericht

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

- 1. Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens der allogenen Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen gemäß § 137c SGB V**
- 2. Konkretisierung der Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur allogenen Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**
- 3. Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur allogenen Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**
- 4. Antragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG**
- 5. Expertengespräch am 28. April 2020**
- 6. Expertengespräch am 18. Januar 2021**
- 7. Beschlussentwurf der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
- 8. Tragende Gründe die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
- 9. Schriftlich eingegangene Stellungnahmen**
 - 9.1 Gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der German Lymphoma Alliance (GLA)**
- 10. Wortprotokoll der Anhörung**
- 11. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

Beschluss



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

Vom 16. März 2017

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

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

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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

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

Vom 16. März 2017

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

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

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

I. Auftragsgegenstand und –umfang

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II. Weitere Auftragspflichten

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

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

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

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

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

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis

II. Quartal 2018 (Juni 2018)

erfolgen.

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

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

3. Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zur allogenen Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (Auftrag N17-02, Version 1.0, Stand: 26. März 2019) ist auf der Internetseite des IQWiG verfügbar: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoeseverfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>, abgerufen am 14.10.2020.

4. Antragsgemäße Annahme des Abschlussberichts des IQWiG

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

Wortprotokoll



eines Expertengesprächs über die allogene Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 28. April 2020

Moderation:	Frau Sommer
Beginn:	11:14 Uhr
Ende:	12:42 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

Teilnehmer des Expertengesprächs:

Leiter der AATT-Studie:
Herr Prof. Dr. Schmitz

AG TNHL der GLA:
Herr Prof. Dr. Wulf

Mitglieder der
Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation (AG SZT) des G-BA

Beginn des Expertengesprächs: 11:14 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer
sind der Videokonferenz beigetreten)

Frau Sommer (Moderatorin): Den Beratungen der Arbeitsgruppe liegt der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 26. März 2019 vor. Dort wurden zwei Themen behandelt und zwar zum einen das B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom und das T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Zum B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom hat der G-BA im Januar bereits einen Beschluss gefasst.

Die Beratung zum T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom hatten wir erst einmal solange zurückgestellt. Gleichzeitig hatten wir auf die Ergebnisse der AATT-Studie gewartet. Jetzt haben wir die Ergebnisse der AATT-Studie leider noch nicht in der Form, wie sie publiziert werden sollen. Wir haben uns deshalb auch gedacht, dass wir jetzt dieses Expertengespräch dafür nutzen, um Fragen aus der Arbeitsgruppe an Herrn Professor Dr. Schmitz und Herrn Professor Dr. Wulf zu richten, damit wir uns auch ein Bild über die Versorgungslage, insbesondere beim T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, machen können.

Mit der Einladung hatten wir Ihnen Fragen übermittelt, die wir mit der Arbeitsgruppe vorher abgestimmt hatten. Sie sind nicht abschließend, jedoch orientierend. Wir würden gerne diese Fragen nacheinander besprechen. Ich würde sie in Blöcke zusammenfassen, sodass wir einen Fragenblock nach dem anderen aufrufen. Ich könnte auch anbieten, diese Fragen per E-Mail an Herrn Schmitz und Herrn Wulf rauszuschicken. Möchten Sie diese Fragen noch einmal per E-Mail bekommen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich habe die Fragen vor mir liegen. Ich brauche sie nicht.

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Ich habe sie auch vorliegen. – Danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Okay, das ist doch gut. – Dann nehmen wir die ersten beiden Spiegelpunkte als ersten Fragenkomplex. Ich lese es zur Einführung noch einmal vor:

- Sehen Sie nach dem Ergebnis der AATT-Studie noch einen Stellenwert für die allogene Stammzelltransplantation in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphomen?
- Wenn ja, gibt es bestimmte Fallkonstellationen, bei denen Sie eine allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinie empfehlen würden? Welche Konstellationen sind das? Durch welche Daten, z. B. Untergruppenanalysen der AATT-Studie wird diese Empfehlung unterstützt?

Herr Schmitz, Herr Wulf: Wer möchte von Ihnen beiden zuerst sprechen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich kann es versuchen. – Vielleicht nur, damit Sie den Stand der Dinge kennen: Das Manuskript zur AATT-Studie ist seit circa einer Woche bei einem der „Major Journals“, wie wir das nennen. Wie lange das jetzt dauert, hängt natürlich davon ab, was die Reviewer sagen werden. Ich hatte Ihnen aber die Slides von meinem Vortrag bei der ASCO 2019 in Chicago zur Verfügung gestellt. Ich kann noch einmal

versichern, dass in dem Manuskript keine dramatisch anderen Informationen sind, als Ihnen per Slide zur Verfügung gestellt wurden.

Nun zum Stellenwert: Wir haben in der Studie Patienten mit bestimmten T-Zell-Lymphomen verglichen, die von Anfang an randomisiert wurden in allogene und autologe Transplantationen. Die Patienten haben vorher die Standard-Chemotherapie bekommen, also CHOP plus Etoposid, außerdem noch eine andere Chemotherapie, die DHAP. Wenn sie diesen Punkt erreicht haben, sind sie entweder allogene oder autolog transplantiert worden.

Ein wichtiger Punkt ist, wenn Sie sich die Patientencharakteristika anschauen, dass wir nur Aussagen zu den wirklich häufigeren Entitäten machen können: also PTCL-NOS, angioimmunoblastisches Lymphom und anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ. Viele von Ihnen wissen, dass es eine Menge anderer T-Zell-Lymphome gibt. Die waren entweder in dieser Studie noch nicht zugelassen oder die Fallzahlen in der Studie waren so gering, dass man sicher zu keinerlei belastbarer Aussage kommen kann. Also für alles, was jetzt in Zukunft diskutiert wird: Wir reden im Wesentlichen über die drei genannten Entitäten.

Wenn man sich dann vor Augen führt, was passiert ist – in kurzen Worten: Die Patienten haben in beiden Therapiearmen die gleiche Chemotherapie bekommen. Und der erste Punkt, den man feststellen muss, ist, dass etwa ein Drittel der Patienten überhaupt nicht soweit kommen, damit sie entweder autolog oder allogene transplantiert werden, weil sie früh rezidivieren. – Dazu kommen wir vielleicht noch später.

Zwei Drittel der Patienten, die dann an den Punkt gelangen, wo sie entweder autolog oder allogene transplantiert werden können, sind dann behandelt worden. Um das Ergebnis auch wieder sehr kurz zusammenzufassen: Es ist so, dass die allogene Transplantation einen exzellenten Graft-versus-Lymphoma-Effect hat. Wir haben also bei den Patienten, die allogene transplantiert worden sind und die Anfangsphase nach Transplantation überlebt haben, keine Rezidive gesehen. Aber wir haben leider Patienten an der Transplantation selbst und den typischen Komplikationen einer Transplantation verloren.

In dem anderen Arm, das sind die Patienten, die autolog transplantiert worden sind, haben wir keinen einzigen Patienten durch die autologe Transplantation verloren. Aber mit zunehmender Zeit sehen wir Rezidive. Also auch nach einer autologen Transplantation gibt es leider einen gewissen Prozentsatz der Patienten, die wieder rezidivieren. Weil wir natürlich noch keine langfristigen Daten haben, schätze ich, dass das auf etwa 25 Prozent der Patienten, die autolog transplantiert sind, zutrifft. Wenn wir jetzt die beiden Verfahren gegenüberstellen – wir haben den primären Endpunkt angeschaut, Event-Free Survival oder Sie können auch das Gesamtüberleben, Overall Survival, anschauen –, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Jetzt kommt das, was Sie interessiert: Was schließen wir daraus? Das werden Sie in dem Manuskript auch so lesen können. Unter den vielen Co-Autoren dieses Manuskripts – Sie wissen, da waren auch französische Kollegen beteiligt – war klar, dass man zunächst den Patienten, die jung genug sind, die fit genug sind, eine autologe Transplantation anbieten sollte und keine allogene. Insbesondere auch deshalb, weil wir glauben, dass die Patienten, die eine autologe Transplantation bekommen haben und dann rezidivieren, eine sehr gute Chance haben, doch noch allogene transplantiert werden zu können. Denn es gibt mittlerweile ein paar Substanzen, die helfen, die Patienten noch einmal in eine Remission zu bringen.

Also, um die erste Frage klar zu beantworten, sage ich noch einmal: Nur beschränkt auf die Entitäten, die wir in vernünftiger Fallzahl untersuchen konnten, sehen wir im Moment keinen Stellenwert für die allogene Transplantation als Konsolidierung – darum geht es ja in dieser Studie –, nachdem die Patienten eine Chemotherapie erfolgreich bekommen haben.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank, Herr Schmitz.

PatV: Ich habe eine Frage dazu.

Frau Sommer (Moderatorin): Ja, gerne. Fragen Sie!

PatV: Wenn bei den Patienten keine Stammzellen mobilisiert werden können, würden Sie dann allogene transplantieren?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Das ist eine sehr gute Frage. – Wir haben das gesehen; das ist in der Studie vorgekommen. Es gibt Patienten, bei denen man gerne Stammzellen mobilisieren möchte, aber man kann sie nicht mobilisieren. Dort muss man im Einzelfall entscheiden, ob eine allogene Transplantation sinnvoll ist. Sie wissen vielleicht auch, dass mittlerweile eine Reihe von Kollegen glauben, dass auch eine autologe Transplantation nicht bei allen Patienten mit T-Zell-Lymphom notwendig ist, um den Patienten die beste Behandlung zukommen zu lassen.

Aber es wird sicher Patienten geben, wo man aus den Charakteristika zu Beginn und auch vielleicht bezüglich des Verlaufes zwischendrin sagen muss, dass diese Patienten ein hohes Rezidivrisiko haben. In dem Fall kann man sich durchaus vorstellen, dass man auch jemanden allogene transplantieren sollte. Wie immer natürlich, nachdem man es mit dem Patienten besprochen und alles andere abgewogen hat. Man kann auch 2020 nicht einfach wegdiskutieren, dass eine allogene Transplantation leider gewisse Probleme, was Morbidität und Mortalität betrifft, mit sich bringt. Das muss man natürlich abwägen, bevor man sagt: Bei diesem Patienten wurden leider keine Stammzellen gewonnen, also bekommt er vielleicht doch eine allogene Transplantation.

Frau Sommer (Moderatorin): GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Wenn Sie keine peripheren Stammzellen mobilisieren können, besteht dann noch die Option Knochenmark zu entnehmen? Außer, wenn das Knochenmark befallen ist, dann würde man es natürlich nicht machen.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Sie wissen, bei den T-Zell-Lymphomen, über die wir reden, ist Knochenmarkbefall möglich, aber nicht sehr häufig. Das würde mich jetzt nicht so stören. Aber man weiß natürlich, dass Patienten, die keine peripheren Blutstammzellen mobilisieren, in vielen Fällen – nicht immer – auch Schwierigkeiten haben, Knochenmark in vernünftiger Zahl zu sammeln. Auch da gilt natürlich: Es gibt immer Einzelfälle, wo man vielleicht die Dinge von der Prognose her so einschätzt, dass man sagt: Okay, den Versuch kann man machen oder sollte man vielleicht sogar machen.

Sie wissen auch: So viele Patienten, bei denen man keine Blutstammzellen allogene gewinnen kann, gibt es nicht. Das sind sicher viel, viel weniger als autolog. Das sind mit großer Sicherheit Einzelfälle. Ich würde es bei dem einen oder anderen Patienten nicht ausschließen. Aber wir reden da wirklich über Einzelfälle.

Frau Sommer (Moderatorin): GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Ich habe eine Frage zu Ihrer Aussage, Herr Schmitz, dass bestimmte Entitäten nicht ausgewertet werden konnten bzw. die Daten nicht ausreichen, um irgendwelche Aussagen über den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation aus dieser Studie herauszuholen. Würden Sie sagen, dass es bestimmte Entitäten gibt, wo Sie aus klinischer Sicht doch eher allogene transplantieren würden? Also, wo Sie diese Option einfach brauchen, um gleich von vornherein eine gute Behandlungsoption zur Verfügung zu haben?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ja, sicher. Es gibt Lymphome, die in Europa kaum vorkommen. Es gibt andere Lymphome, die sehr, sehr selten sind. Wir reden hier natürlich über die seltenen Lymphome innerhalb der eh schon seltenen T-Zell-Lymphome. Um Ihre Frage zu beantworten: Beispielsweise NK/T-Zell-Lymphome, die im asiatischen Raum häufig sind, aber nicht bei uns; hepatosplenische T-Zell-Lymphome und auch diese akuten T-Zell-Lymphome, die als Leukämie-Lymphom verlaufen können, ATLL. Bei jedem Patienten, den ich kenne – und ich glaube, ich habe relativ viele Patienten gesehen –, ist das Problem, diese Patienten überhaupt einmal in einen Zustand bringen, wo er transplantabel ist. Das heißt, wo man die Krankheit zurückgedrängt hat und wo man einen Spender gefunden hat etc. Sie wissen: Man braucht für eine allogene Transplantation ein paar Voraussetzungen. Aber diese Patienten sind oft auch sehr jung. Beispielsweise die Patienten mit hepatosplenischem T-Zell-Lymphom sind oft junge Patienten, die in vielen Fällen auf die eine oder andere Art auch schon Immunsuppressionen hatten.

Ich würde nicht darauf pochen, diese Patienten nun unbedingt in eine komplette Remission zu bringen. Aber diese Patienten würde ich, wenn es irgendwie geht und sie vom allgemeinen Zustand und vom Zustand des Lymphoms, einigermaßen stabil sind, allogene transplantieren. Die autologe Transplantation ist bei diesen Patienten theoretisch natürlich möglich. Aber aus meiner Sicht, nach meinen Erfahrungen und nach meiner Literaturkenntnis nicht sehr erfolgreich.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf, haben Sie dazu noch eine Anmerkung?

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Keine wesentlichen, außer, dass ich Herrn Schmitz natürlich zustimme. Ich glaube, dass er die AATT-Studie sehr sauber herausgearbeitet hat. Die Probleme ergeben sich im Augenblick, wenn ein hohes Schaden-Risikoprofil vorliegt. Erstens: Durch den frühen Progress – und das zeichnet sich in dieser Studie auch ab – ist ein Drittel der Patienten nicht zum Transplantieren gekommen. Zweitens: Wenn wir die allogene Transplantation einsetzen, gibt es nach den heutigen Modalitäten immer noch Mortalität und Morbidität. Im Prinzip laufen dadurch beide Kurven übereinander. Das entspricht auch den Erfahrungen aus anderen kleinen Studien, die auch die allogene Transplantation in der Erstlinie überprüft haben. Sodass es im Augenblick keinen Vorteil gibt. Aber in der Studie zeigen sich durchaus Vorteile der allogenen Transplantation, insbesondere durch die Rezidivfreiheit vonseiten des Lymphoms.

GKV-SV: Ich habe noch eine Nachfrage zum Rezidivrisiko. Ich hatte mir auch den Vortrag von Herrn Schmitz von der ASCO 2019 angeschaut. Dort waren zwei Abbildungen zu den Todesursachen. Es war einmal die ITT-Population, also alle Patienten zusammen. Dort sind in dem autologen Transplantationsarm 24 Prozent an dem Lymphom gestorben, also am Progress. Im allogenen Arm waren es 11, das sind 22 Prozent. Also da war überhaupt kein Unterschied.

Das ist für mich ein gewisser Widerspruch zu der anderen Folie, die direkt dahinterkommt. Das ist Folie 10, wo der Tod, also die Todesfälle nach Stammzelltransplantation beleuchtet wurden. Dort waren es in der autologen Gruppe sieben, die an dem Lymphom gestorben sind und in der allogenen nur einer. Das würde das reflektieren, was Herr Schmitz gesagt hat, dass das Rezidivrisiko nach allogenen Transplantationen deutlich niedriger ist.

Ich frage mich, wie kommt das zustande, dass in der ITT-Population die Anzahl der Todesfälle am Lymphom quasi identisch waren? Das ist für mich nicht ganz plausibel. Vielleicht können Sie das noch einmal erklären, Herr Schmitz?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ja, gerne. Als ich die statistische Auswertung gesehen habe, musste ich auch erst einmal überlegen, wie das zustande kommt. Aber im Grunde ist es ganz einfach. Intention-To-Treat heißt ja, um es einfach zu formulieren, 50 Patienten haben vorne angefangen mit der Intention allogenen und 50 haben angefangen mit der Intention autolog transplantiert zu werden.

In der Intention-To-Treat Population sehen Sie alle Patienten, auch die beispielsweise nach der ersten CHOEP-Therapie schon off-study waren, weil sie schon wieder progredient waren; und es gibt Patienten, weil sie keinen Spender hatten, die auch nicht transplantiert worden sind usw. In dem Manuskript kann man es besser nachlesen. Ich kann Ihnen versichern: Wir haben es noch einmal ganz genau nachgeschaut. Bei den 26 Patienten, die allogenen transplantiert worden sind, ist die Rezidiv-Rate Null. Bei den anderen Patienten, gab es sehr viel mehr Rezidive – je länger man wartet, muss man leider sagen. Es gibt immer auch einzelne Spät-Rezidive nach autologer Transplantation.

Alle Lymphom-Toten, die in dem allogenen Arm sind, sind Patienten, die nicht allogenen transplantiert worden sind, die irgendwo zwischendrin auf der Strecke geblieben sind oder, weil sie keinen Spender gefunden haben, autolog transplantiert worden sind.

GKV-SV: Nach den Aufzeichnungen von der ASCO ist ein Todesfall im allogenen Arm, was natürlich auch nicht viel ist, aber eben nicht Null, wie Sie eben sagten. Hier in der Folie 10 steht ein Lymphom-Toter nach allogener Transplantation.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Das ist aber ein Patient, der am Ende auch nicht transplantiert worden ist. Ich glaube, das ist der Patient, der autolog transplantiert worden ist. Wie gesagt: Wir werden das Manuskript hoffentlich in nicht allzu ferner Zukunft sehen. Da ist das noch einmal dokumentiert. Natürlich sind selbst 26 Patienten nicht 260 oder nicht 1 000. Also der nächste Patient kann natürlich rezidivieren. Ich will jetzt überhaupt nicht behaupten, dass man nach allogener Transplantation keine Rezidive bekommt. Dafür sind die Daten nicht stabil genug.

Nur glaube ich, dass der Kontrast zwischen autolog und allogenen ziemlich klar ist. Leider haben wir im allogenen Arm ein paar transplantationsbedingte Todesfälle und kein Rezidiv. Und in dem anderen Arm haben wir leider Rezidive und keine Todesfälle. Ich sagte schon: Da man heute, glaube ich, ganz gut die autolog transplantierten Patienten, wenn sie rezidivieren, noch einmal auffangen kann, ihnen eine andere Therapie geben kann, um dann allogenen zu transplantieren. Wir würden im Moment nicht empfehlen, konsolidierend allogenen zu transplantieren. – Das nur in Klammern, damit Sie wissen, auch da sind wir jetzt nicht tatenlos.

Natürlich interessiert uns auch, wie viele Patienten, nachdem sie autolog transplantiert worden sind, rezidivieren. Wie viele sind allogenen transplantiert worden? Und wie viele von denen sind

in einer Remission geblieben? Ich habe teilweise die Daten für die deutschen Patienten. Für die französischen Patienten kann ich leider nichts sagen. Aber wir sind dabei. Wir machen wahrscheinlich ein Fünf-Jahres-Follow-up. Dann werden wir genau schauen, was mit diesen Patienten, die rezidiert sind, passiert ist.

GKV-SV: Darf ich da noch nachfragen? Und zwar hatten Sie eben bei Event-free Survivals einen Trend zugunsten der allogenen Transplantationen genannt, was ja durch die niedrige Rezidiv-Rate erklärt. Während es beim Overall Survival so war, dass die autologe Kurve eher oben lag. Ist es vielleicht das, was Sie jetzt sagten, dass möglicherweise im autologen Arm einige im Rezidiv dann allogenen erfolgreich transplantiert wurden und dadurch auch ein Langzeitüberleben erreicht haben?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ja, das kann ich nicht ausschließen. Wie gesagt: Wir haben in Deutschland bei den Kollegen, die an der Studie teilgenommen haben, versucht nachzufragen. Wenn ich mich recht erinnere, gab es in Deutschland acht Patienten, die nach autologer Transplantation, wegen Rezidiv allogenen transplantiert worden sind. Die französischen Daten weiß ich nicht. Es ist sicher so, dass einige der Patienten – weil ich persönlich darüber informiert bin – nach allogener Transplantation in Remission geblieben sind. Aber wie gesagt: Prozentsätze kann ich Ihnen leider im Moment noch nicht liefern. Ich würde schätzen, vielleicht Ende des Jahres.

Frau Sommer (Moderatorin): Gibt es noch Rückfragen zu diesem ersten Themenkomplex?

GKV-SV: Ich bin noch nicht ganz sicher, was Herr Schmitz meinte, welche Patienten er in der Erstlinie allogenen transplantiert würde. Die Frage vom GKV-SV habe ich so beantwortet verstanden, dass er sagt: Patienten, die in der Erstlinie keine Remission erreichen. Oder habe ich das falsch verstanden, Herr Schmitz?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Nein, nein. Also die, die keine Remission erreichen, ist ein anderes Thema. Der Komplex Rezidiv/Progress, der wird ja noch angesprochen. Das ist etwas Anderes. Also, wenn der Patient Chemotherapie-refraktär und dann früh progredient ist oder rezidiert, um diese Frage mal ganz pauschal zu beantworten, gibt es aus meiner Sicht eigentlich gar nichts anderes als allogene Transplantation, um den Patienten langfristig in Remission bringen zu können.

Bezüglich der Frage: Was ich gesagt habe, ist, dass es seltene Entitäten gibt, die in der AATT-Studie mit sehr geringen Fallzahlen repräsentiert sind. Dazu können wir leider nichts Belastbares sagen. Es gibt für jede dieser Entitäten ein paar retrospektive Analysen. Beispielsweise für dieses hepato-splenische Lymphom haben wir einmal eine EBMT-Analyse gemacht, die haben wir auch im „Leukemia“ publiziert. Man sieht, dass da auch ein Graft-versus-Lymphoma-Effect passiert.

Im Gegensatz zu den Entitäten, die wir jetzt in der AATT-Studie untersucht haben, ist es folgendermaßen: NK/T-Zell-Lymphome, vor allen Dingen aber diese hepato-splenischen Lymphome laufen so schlecht, dass ich jeden Patienten schon bei Diagnose für eine allogene Transplantation vorsehen würde und zwar, wenn er eine komplette Remission, eine partielle Remission oder Stable Disease erreicht. Wir haben ein paar dieser Patienten transplantiert. Das reicht sicher für keine statistische Analyse. Ich kann Ihnen nur sagen – Herr Wulf kann Ihnen sicher über seine Erfahrungen berichten –, die einzigen Patienten, die ich kenne, die mit

dieser Entität langfristig überlebt haben, sind allogenen transplantiert worden. Alle anderen sind leider verstorben.

PatV: Dazu habe ich direkt eine Frage: Sie sprachen von CR, PR und Stable Disease. Wie bestimmen Sie diesen Status? Meine Frage zielt insbesondere darauf ab, ob auch die PET dabei eine Rolle spielt.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Das ist wieder eine gute Frage. Ich kann Ihnen die Frage so nicht beantworten, weil wir in unserer Studie kein PET hatten. Also das gilt für Deutschland. Damals – Sie wissen die Studie hat eine lange Vorgeschichte – war PET in Deutschland nicht erlaubt und wurde deswegen auch nicht in der Studie durchgeführt. In Frankreich war das – wie Sie auch wissen – ganz anders. Dort sind auch PET-Untersuchungen durchgeführt worden. Wir haben die Dinge jetzt noch nicht verglichen. Auch das ist ein Projekt, was wir angehen werden.

Wenn Sie meine Meinung dazu wollen, dann sage ich dazu Folgendes: Sie kennen die Studie von Herrn Dührsen, die er bei aggressiven Lymphomen durchgeführt hat, wo PET eine zentrale Rolle gespielt hat. Er hat letztes Jahr im Hematological Oncology die T-Zell-Daten publiziert – also eine Kollegin von ihm, die früher auch bei mir mal Assistentin war und auch noch Schmitz heißt, aber nicht mit mir verwandt und verschwägert ist. Da kam heraus, dass das PET sehr diskriminativ ist. Das heißt, wenn Sie ein frühes Interim-PET nach zwei Zyklen Chemotherapie machen und die Patienten bleiben dann positiv, haben sie eine sehr schlechte Prognose. Natürlich kann man jetzt darüber spekulieren, was mit diesen Patienten passiert, wenn man sie autolog oder allogenen transplantiert. Nur die AATT-Studie kann dazu leider keinen Beitrag leisten.

PatV: Mich interessiert vor allen Dingen, wie es in der Praxis läuft? Wie wird vorgegangen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich bin ja nicht Deutschland, sage ich mal. Also: Wir – Sie wissen, ich bin jetzt in Münster – würden diesen Patienten mit T-Zell-Lymphom, wenn immer es geht, ein PET-CT machen. Wir haben bisher in Münster die Praxis, dass wir am Ende der Chemotherapie ein PET-CT machen. Die wichtige Frage ist: Kann man nach zwei Zyklen CHOP oder CHOEP, also Standard-Chemotherapie, diejenigen unterscheiden, die eine gute oder schlechte Prognose haben und sie mit schlechter Prognose vielleicht allogenen transplantieren? Diese Frage halte ich für sehr valide. Nur wir können sie nicht beantworten. Wir reden hier ja nicht über Gefühle und über Eindrücke. Aber, wenn jemand nach zwei Zyklen CHOEP im PET leuchtet, dann glaube ich persönlich nicht, dass dieser Patient mit einer weiteren Chemotherapie oder auch mit autologer Transplantation bestens versorgt ist. Aber das ist Glaube. Ich habe keine Zahlen. Ich habe zu diesem Thema für Sie keine wissenschaftliche Information.

PatV: Danke. Aber das ist schon hilfreich. Es geht ja darum, herauszuarbeiten, für welche Patienten man es doch braucht.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich sage immer, Emotionen gehören anderswo hin. Wir reden über Wissenschaft. Mir ist auch klar, dass es bei so seltenen Entitäten für alles Grenzen gibt. Wenn jemand von uns eine 1 000-Patienten-Studie verlangen würde, müsste man sagen, dass sie nicht durchführbar ist. Aber ich versuche schon, mich darauf zu beschränken, was ich mit Daten auch unterfüttern kann.

Natürlich haben wir alle Anekdoten im Kopf. Und Herr Wulf hat sicher auch teilweise dieselben, aber teilweise auch andere Erfahrungen. Wie gesagt: Wenn wir die Chance haben, bei jemanden ein PET-CT zu machen, und nach zwei Zyklen ist das PET positiv, dann würde ich mir sehr genau überlegen, ob ich diesen Patienten nicht allogene transplantieren würde. Wie gesagt, es gibt keine Zahlen. Das sind Dinge, die man dann wirklich mit dem Patienten besprechen muss. Ich sage: Je jünger, je fitter der Patient ist, je besser der Spender passt usw., umso eher würde ich mich mit einer allogenen Transplantation anfreunden können. Aber das sind Dinge, die man auch im Einzelfall entscheiden muss. Ich glaube nicht, dass man so weit gehen kann, hier zu sagen, dass der PET-positive Patient nach zwei Zyklen CHOEP jetzt allogene transplantiert werden muss. Es gibt Einiges, was dafürspricht. Beweisen kann ich es nicht.

PatV: Okay.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf hat sich gemeldet. – Herr Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf: Herr Schmitz hat ja schon versucht, mir den Ball etwas zuzuspielen. Ich würde ihm natürlich voll zustimmen. Das entscheidende Thema ist für den Patienten, der in der Erstlinientherapie des T-Zell-Lymphoms behandelt wird, ob die Chemotherapie-Refraktärität vorliegt, ob er auf Chemotherapie anspricht oder ob man früh alternative Modalitäten für diesen Patienten planen muss. Die Frage ist, ob es Surrogatparameter gibt. Wir haben gerade diskutiert, dass nach den Daten von Frau Schmitz aus der Arbeitsgruppe der PETAL-Studie das PET sehr gut ein Surrogatparameter sein könnte.

Was wir bisher klinisch machen, um auf die Frage von der PatV zurückzukommen, ist Folgendes: Wenn wir ein hohes Verdachtsmoment haben, verfolgen wir anhand der bisherigen klinischen Verlaufsp Parameter, die wir bei aggressiven Lymphomen zur Verfügung haben, die LDH und die molekularen Marker. Dann machen wir für den Patienten ein frühes intensives Stadien-Revelationsscreening, um Konsequenzen zu ziehen. Aber die entscheidende Voraussetzung über die allogene Transplantation ist, mit den Patienten in der Praxis über die Erkenntnis offen zu sprechen, dass man nach gesicherten Parametern einen Progress oder Chemotherapie-refraktäre Folgen hat. Das ist im Augenblick der Stand der Dinge.

PatV: Okay, danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich frage jetzt mal Herrn D., weil ich ihn nicht mehr sehe: Wenn Sie etwas sagen möchten, dann sagen Sie bitte Ihren Namen.

GKV-SV: Alles klar. Meine Frage geht noch einmal an Herrn Schmitz. Können Sie zu den NK/T-Lymphomen und den hepatosplenischen Lymphomen noch Datenzitate übermitteln, die wir als Grundlage argumentativ nehmen können, um nachzuvollziehen und auch auszuführen, warum für diese Entitäten die allogene Stammzelltransplantation doch direkt nach der Konsolidierung erfolgen sollte?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Mit Daten meinen Sie Publikationen?

GKV-SV: Publikationen, genau.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich habe 2018 ein Review geschrieben für Blood, den kann ich Ihnen gerne schicken. Und danach gibt es sicherlich auch noch das eine

oder das andere, was ich Ihnen schicken kann. Wenn Sie das wollen, kann ich das gerne zusammenstellen.

GKV-SV: Bedankt!

Frau Sommer (Moderatorin): Da gerade danach gefragt wurde, wäre sehr gut, Herr Schmitz, wenn Sie es mir zuschicken und ich verteile es dann an die Arbeitsgruppe weiter.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Okay, habe ich verstanden. Geben Sie mir bitte eine Woche Zeit.

Frau Sommer (Moderatorin): Ja. Das muss nicht sofort sein. – Bestehen zu dem ersten Themenblock noch Fragen?

PatV: Um sicher zu gehen: Sie hatten von Einzelfällen gesprochen, wenn man überlegt das Knochenmark zu benutzen. Oder würden Sie es auch als Einzelfälle bezeichnen, wenn man gar keine autologen Stammzellen sammeln kann? Das war mir jetzt nicht klar, ob es sich nur auf das eine oder auf beides bezog.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Fakt ist, dass es das Problem, die autologen Stammzellen, die man gerne hätte, nicht sammeln zu können, schon gibt. Wir haben in dieser Studie natürlich Patienten gesehen, bei denen nicht gesammelt werden konnte. Wir wissen von viel größeren Kollektiven, beispielsweise die diffus großzelligen B-Zell-Lymphome, die eine ähnliche Therapie bekommen – abgesehen von Rituximab, was an den Stammzellen nicht viel macht. Aber in vielen Fällen bekommen sie beispielsweise auch CHOP, je nach dem in welcher Situation. Ich würde sagen: Fünf bis zehn Prozent First-Line haben sicherlich Patienten, die nicht, überhaupt nicht oder nicht ausreichend Stammzellen sammeln. Das ist nicht so exotisch. Es kommt vor. Für diese Patienten muss man natürlich überlegen, ob man periphere Blutstammzellen von einem normalen Spender sammelt. Das ist eine ganz andere Geschichte, als von dem Patienten selbst, der die ganze Chemotherapie oder Teile davon schon hinter sich hat. Oder, ob man allogenen transplantiert.

Wie gesagt: Wenn der Patient selbst keine Stammzellen sammeln kann, kann man sich überlegen, ob man allogenen periphere Blutstammzellen sammeln kann. Ich habe keine Information für Sie, bei wie viel Prozent der Patienten, die keine peripheren Blutstammzellen sammeln können, Sie dann Knochenmark würden sammeln können. Wenn ich in den letzten Jahren verfolge, was so in Münster passiert, kann ich Ihnen sagen, dass bei weitem nicht alle Patienten, die keine peripheren Blutstammzellen sammeln können, dann ausreichend Knochenmarkreserven haben. Aber einzelne schon.

PatV: Okay, dann habe ich das verstanden. Also das würden Sie als die Einzelfälle bezeichnen. Aber insgesamt ist diese Situation nicht so selten. Selten schon, aber nicht so selten.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich sage mal 5 bis 10 Prozent. Im Rezidiv – darüber reden wir ja auch noch – ist es wahrscheinlich ein bisschen mehr. Ich würde sagen: First-Line 5 bis 10 Prozent, im Rezidiv wahrscheinlich 10 bis 15 Prozent.

PatV: Okay, danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe hier zwei Wortmeldungen vom GKV-SV und von Herrn Wulf. – Der GKV-SV, bitte schön.

GKV-SV: Da kann ich auch aus meiner eigenen klinischen Praxis noch mitreden. Die autologe Knochenmarkentnahme ist ja das historisch ältere Verfahren. Da ist es so, dass man Zellkulturen anlegt, CFU-GMs. Man kann da sehr gut sehen, wie die Viabilität der Knochenmarkstammzellen ist. Dann kam ja G-CSF auf und die Möglichkeit, periphere Blutstammzellen zu entnehmen. Wir haben es tatsächlich bei einigen so gemacht, die schlecht mobilisiert haben, dass man Knochenmark entnommen hat. Und wenn man dann sieht, dass die CFU-GMs ausreichend wachsen, dann geht man für den Patienten kein Risiko ein. Also, dann kann man sicherlich dieses autologe Knochenmark für eine autologe Transplantation verwenden. Das waren jedenfalls unsere Erfahrungen. – Ich weiß nicht, was Sie dazu sagen können, Herr Schmitz?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Routinemäßig macht keiner mehr CFU-GMs, das war früher mal. Das ist viel zu aufwändig. Sie wissen, die Kulturen sind nicht so ganz einfach am Leben zu halten.

GKV-SV: Das stimmt.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Herr Wulf kann sicher sagen, was man in Göttingen tut. Nehmen wir einmal an, Sie haben einen Patienten, bei dem Sie autolog periphere Blutstammzellen sammeln wollen, und es geht nicht. Dann kann man sich überlegen, ob man dem Patienten autolog Knochenmark entnehmen will. Ich glaube nicht, dass man in Münster, wenn die Zahl nicht stimmt – Sie kennen die Crash-Holds für diese Dinge –, dann auch noch CFU-GMs anlegen würde. Denn, nach meinen Erfahrungen ist es so: Wenn jemand, der zahlenmäßig nicht die entsprechende Zellzahl von CD34-Zellen oder mononukleären Zellen sammelt, was ein großes Problem sein kann, dann hat er leider in der Regel auch schlechte Stammzellfunktionen. Ich glaube, es gibt wenige, die das noch machen. Vielleicht in Göttingen, ich weiß es nicht.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf, Sie hatten sich eben schon gemeldet. – Herr Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Zunächst zu den Stammzellkulturen: Wir führen es tatsächlich zurzeit noch durch, so wie es der GKV-SV beschrieben hat und zwar für die Patienten, bei den wir vermuten, dass die Stammzellreserve eingeschränkt ist. Wir können daraus durchaus, wenn die Stammzellenzahlen knapp sind, eine gewisse Evidenz oder eine gewisse Leitlinie für die Benutzung von Stammzellen nutzen.

Ein ganz wichtiger Punkt an dieser Stelle wäre mir auch, darauf hinzuweisen, dass sich unser Verständnis von der Onkogenese, also von der Entstehung der T-Zell-Lymphome, im Augenblick ein Stück weit im Fluss befindet. Im Fluss in dem Sinne, dass wir erkennen, dass einige von den Mutationen, die diese T-Zell-Lymphome antreiben, auch in hämatopoetischen Stammzellen gefunden werden. Die Gene im Einzelnen sind beispielsweise TET2 oder DNMT3A. Das sind Gene, die wir sonst aus dem MDS kennen. Es gibt vor allem für einige Subtypen von T-Zell-Lymphomen relativ gute Erkenntnisse, dass wir das T-Zell-Lymphom als eine Erkrankung verstehen können, dass in zwei Stufen entstanden ist. Einmal durch Mutation auf Ebene der Progenitoren und das andere Mal in der T-Zell-Ausdehnung. Sodass wir im Augenblick in

Göttingen und sicherlich auch in der akademischen Gemeinschaft zurückhaltender werden, wenn wir erkennen, dass die Stammzellreserve nicht gut ist.

Also bei einem Patienten, der schlecht mobilisiert, der offensichtlich in hämatopoetischen Reserven Einschränkungen hat, könnte man vermuten, dass so etwas wie eine klonale Hämatopoese unklarer Signifikanz oder CHIP vorliegen kann. Und dass das bei T-Zell-Lymphomen auftreten kann, kann man schon als nachgewiesen betrachten. Deswegen wäre ich zurückhaltend einem Patienten, der Einschränkungen der hämatopoetischen Reserve hat, mit eigenen Blutstammzellen zu transplantieren. Sondern ich würde dann eher, wenn vonseiten des Lymphoms die Notwendigkeit besteht, die allogene Transplantation verfolgen.

Da ist sicherlich noch einiges, was in Bezug auf CHIP und Onkogenese der T-Zell-Lymphome im Augenblick an Daten hereinkommt, noch weiter zu evaluieren. Aber so, wie ich es zusammengefasst habe, mahnt das zu einer gewissen Zurückhaltung. Vor allem mit zunehmenden Alter der Patienten, die wir mit T-Zell-Lymphomen behandeln müssen und dann natürlich auch gegebenenfalls transplantieren müssen.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Wir sind ja noch bei dem ersten Fragenkomplex. Gibt dazu weitere Fragen oder Anmerkungen?

Dann gehen wir jetzt zu dem zweiten Fragenkomplex. Ich lese die Fragen kurz vor. Es geht hier um die Rezidive:

- Welchen Stellenwert sehen Sie für die allogene Stammzelltransplantation im Rezidiv, sprich in der zweiten oder höheren Therapielinie, von Patientinnen und Patienten mit T-Zell-Lymphomen?
- Für welche Patientinnen und Patienten würden Sie in dieser Situation eine allogene Stammzelltransplantation empfehlen, wenn sie aufgrund von Allgemeinzustand und Komorbidität grundsätzlich für allogene Stammzelltransplantation in Betracht kommen?

Herr Schmitz oder Herr Wulf, wer möchte anfangen? – Herr Schmitz, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich kann gerne dazu etwas sagen. Ich habe es in einem Halbsatz schon gesagt: Wir hatten gerade das Thema, dass in der AATT-Studie und auch in allen anderen Studien leider Patienten beispielsweise nach zwei, drei Zyklen Chemotherapie wieder Zeichen für Krankheitsaktivität zeigen. Rezidiv-Patienten – das gilt auch für Patienten, die früh progredient sind – sind mit einer weiteren Chemotherapie und auch einer autologen Transplantation allerhöchstens passender wieder einzufangen. Das heißt, für diese Patienten ist eine weitere Chemotherapie oder auch eine autologe Transplantation in der Regel mittel- und langfristig nicht erfolgreich. Wir würden für solche Patienten, wenn sie jung genug sind, wenn sie fit genug sind, wenn sie keine Kontraindikation sonstiger Art haben, immer eine allogene Transplantation vorschlagen.

Sie wissen sicher, dass es auch bei T-Zell-Lymphomen eine Reihe von Medikamenten gibt, die zugelassen sind. Manche nur in den USA, einige auch in Europa. Aber auch mit diesen Medikamenten können Sie nach meinen Erfahrungen manchmal langfristige, in aller Regel aber nur kurzfristige weitere Remissionen erzielen und dann eine allogene Transplantation durchführen. Um es noch einmal zu sagen: Ich denke, im Rezidiv oder bei progredienten Patienten, nachdem man versucht hat, Sie wieder in Remission zu bringen, ist die allogene Transplantation die einzige Möglichkeit, jemanden langfristig am Leben zu erhalten.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf, möchten Sie noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Ich kann dem auch natürlich nur beipflichten. Die allogene Transplantation ist in der Situation des rezidivierten oder primär progredienten T-Zell-Lymphoms die einzig kurative Option. Das wird auch in vielen Analysen, die durchgeführt worden sind, in Registerdaten offensichtlich. Es gibt auch Registerdaten, die für alle Patienten ohne Transplantation Analysen durchgeführt haben. Man sieht dann im mittel- und langfristigen Verlauf, dass leider die Prognose sehr, sehr schlecht ist und dass die einzig kurative Option tatsächlich, auch aus meiner Sicht, die allogene Transplantation ist.

Die Frage ist natürlich auch immer eine individuelle. Das heißt, dass man in der Patientenberatung des individuellen Patienten die Voraussetzungen für die Transplantation mit ihm besprechen muss. Natürlich müssen auch der Wunsch und die Voraussetzung vonseiten des Patienten da sein, um das durchzuführen. Das ist natürlich selbstverständlich. Aber das ist natürlich in der Beratung auch vor allem bei älteren Patienten ein sehr wichtiger Punkt.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke schön. Gibt es Rückfragen? Ich rufe jetzt einfach mal den GKV-SV auf. Möchten Sie noch etwas dazu sagen? Nicht. – Dann bitte die PatV.

PatV: Ich denke, dem ist nichts hinzuzufügen. Das ist, glaube ich, eindeutig. Und alle anderen medikamentösen Ansätze, die es da so gibt, wären ein palliativer Ansatz. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Im Prinzip so alleine ist das richtig. Wir benutzen diese Medikamente natürlich sehr gerne zu dem, was wir Bridging nennen. Viele Patienten, die vor allen Dingen primär progredient sind, haben dann auch einen schlechten Allgemeinzustand; sind deswegen gefährdet durch eine sofortige allogene Transplantation. Bei diesen Patienten kann man dann oft durch die Medikamente, die es so gibt, eine weitere Stabilisierung erreichen. Dann bessert sich auch der Allgemeinzustand; und die allogene Transplantation ist dann weniger gefährlich. Deswegen ist das schon ein wichtiger Punkt.

Aus meiner Sicht sind viele der neuen Medikamente nicht kurativ. Aber sie helfen die Patienten in einem besseren Zustand in die allogene Transplantation zu bringen. Das ist für die Patienten schon von Vorteil.

PatV: Das führt vielleicht auch ein bisschen in die nächste Frage über. Nämlich: Welche Art von Remissionen sind Voraussetzung für eine allogene Stammzelltransplantation? Darauf waren Sie auch gerade schon kurz eingegangen. Sie hatten ja CR/PR, Stable Disease genannt. Aber wahrscheinlich kann man sagen: Je besser die Remission, desto besser ist auch die Prognose. Oder kann man aus den Daten dazu gar nichts ablesen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Das glaube ich zum Beispiel nicht. Ich hatte es schon einmal gesagt: Ich würde natürlich gerne einen Patienten mit kompletter Remission oder partieller Remission transplantieren. Leider wissen wir alle, das Leben ist kein Wunschkonzert, und manchmal schaffen es die Patienten irgendwie nicht über diese Schwelle. Wir haben genügend Patienten mit Stable Disease transplantiert. Und wir haben vereinzelt auch Patienten transplantiert, die leicht progredient waren. Damit meine ich, dass der Patient beispielsweise wieder eine ansteigende LDH hat; dass der Patient eine leichte Zunahme der Lymphknotenschwellungen usw. hat. Auch solche Patienten kann man transplantieren. Nicht alle von denen rezidivieren dann wieder. Aber natürlich gilt: Je besser die Remission, umso besser sind die Chancen, dass der Patient auch langfristig in Remission bleibt. Ich würde auf

keinen Fall sagen, dass man nur CR- und PR-Patienten transplantieren sollte, weil leider doch eine Reihe von Patienten diese Situation nicht mehr erreichen.

PatV: Okay, danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Auch dem kann ich natürlich nur zustimmen. Die Situation für den individuellen Patienten, der sich in einer CR oder PR oder einer guten stabilen Erkrankung präsentiert, ist einfacher in Bezug auf die allogene Transplantation, weil es bis zur Etablierung des neuen Immunsystems, das die Kontrolle über das Lymphom nach dem Chemotherapie-Effekt auslösen soll, einfacher zu erzielen ist. Umso schwieriger wird es je höher die Tumordynamik ist.

Es gibt natürlich die Studiendaten aus den retrospektiven Analysen, die zeigen, dass CR und PR bessere Voraussetzungen sind als eine stabile Erkrankung oder gar eine progressive Erkrankung. In der individuellen Praxis als Kliniker kommt neben dem, was wir bildgebend erfassen, vor allem aber auch eine geeignete Tumordynamik ins Spiel. Je schneller voranschreitend ein Tumor ist, desto schwieriger ist es die Brücke, wie Herr Schmitz es erwähnt hat, mit der Chemotherapie und der Konditionierung bis zum Einsetzen des Immuneffektes zu erreichen. Also in diesem Spannungsfeld bewegt man sich. Auch da ist, wie gesagt, immer die individuelle Beratung des Patienten wichtig.

Frau Sommer (Moderatorin): Bitte, die PatV.

PatV: Auch in dieser Situation gilt das, was wir gerade zur PET schon besprochen haben. Das würde im individuellen Fall zusätzlich zu den anderen Faktoren auch eine Rolle spielen?

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Absolut! Die PET-Untersuchung ist etwas, was uns in Göttingen in der klinischen Einschätzung auch im Rezidiv sehr hilft. In Göttingen bin ich immer bemüht, für jeden rezidierten Patienten möglichst zeitnah vor der Transplantation ein PET zu bekommen, um eine Idee zu haben, wo man wirklich mit der Erkrankung steht. Das ist nur ein Baustein. Aber es ist ein sehr hilfreicher Baustein.

PatV: Okay, danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Bestehen noch Nachfragen zur Frage der Rezidive oder auch zum Erreichen der Remission? – Die DKG.

DKG: Ich habe nur eine Frage, Herr Professor Schmitz. Sie haben gesagt, dass Sie Patienten, die bis leicht progredient sind, noch allogene transplantieren würden. Können Sie mir kurz sagen, was Sie mit „leicht progredient“ meinen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Mit Maß und Zahl kann man da schlecht hantieren. Aber, was ich meine, ist Folgendes: Es gibt Patienten, wo Sie eigentlich in der Vorbereitung der Transplantation sind; die kommen in der nächsten Woche dann wieder und die LDH steigt erneut an. Diese Patienten haben wir transplantiert und würden wir weiter transplantieren, weil sie leider auch keine Alternative haben. Das sind Patienten, die oft schon auch eines der neuen Medikamente bekommen haben; vorübergehend angesprochen haben; dann aber wieder progredient werden. Natürlich könnten sie das nächste Medikament ausprobieren.

Nach unseren Erfahrungen denke ich, wird es dann mit dem Ansprechen natürlich immer weniger. Irgendwann ist die Chance so gering, dass man es auch vielleicht gar nicht mehr mit großer Überzeugung versucht.

Natürlich gibt es auch Patienten, bei denen Sie ein CT, ein PET-CT oder einfach ein Ultraschall machen und Sie sehen dann, dass der Lymphknoten beispielsweise von 2 cm auf 2,1 cm gewachsen ist. Auch das würde ich jetzt nicht zum Anlass nehmen, alles zu stoppen. Solche Patienten kann man sicherlich transplantieren. Nach meiner Erfahrung sollte man Patienten nicht allogenen transplantieren, wo man quasi zuschauen kann, wie die Lymphknoten größer werden – Herr Wulf soll das gerne kommentieren – oder, wenn die Patienten Leber- oder Milzbefall haben, wo die Leber oder Milz größer wird. Sie brauchen, um diesen Immuneffekt, von dem wir jetzt bei einer allogenen Transplantation sprechen, ein vernünftiges Verhältnis Effector to Target. Das heißt, Sie brauchen genügend allogene Zellen, die das Ziel erkennen, wenn die Zelle die maligne ist.

Das braucht eine gewisse Zeit. In der Zeit gibt es leider ein paar T-Zell-Lymphome, die so stark wachsen, dass man, was auch immer man an T-Zellen vom Spender in den Patienten gibt, der Krankheit nicht mehr Herr werden kann. Dann würde ich auch davon abraten. Jemand, der wirklich deutlich und klar progredient ist, der hat auch nicht eine LDH von 300, sondern vielleicht von 1 000, wo Sie von einer auf die andere Woche sonografisch deutliche Lymphknotenschwellungen oder Zunahme der Lymphknotenschwellungen sehen. Da muss man, glaube ich, sehr zurückhaltend sein. Auch hier gilt: Sag niemals nie. Im Einzelfall ist es vielleicht machbar. Aber da muss man doch ein deutliches Fragezeichen machen, ob das noch sinnvoll ist.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf hat sich gemeldet. – Herr Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Zu diesem Punkt vielleicht noch als Ergänzung oder als Hinweis: Als Transplanteur hat man auch immer die Möglichkeit, die Intensität der Chemotherapie vor der Transplantation, also die Konditionierung ein Stück weit individuell abzustimmen. Ich möchte jetzt gar nicht auf die Debatte Reduced-intensity oder Myeloablativ eingehen. Jedenfalls können wir in der Behandlung dieser Patienten schon die Chemotherapie auch auf das T-Zell-Lymphom und seine Ausdehnung einstellen. Das kann einem manchmal die Entscheidung für die Transplantation erleichtern, wenn man eine Chance hat, in den Tumor eine überbrückende Chemotherapie einzusetzen.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Sind noch Fragen zum Thema Remission? Das ist nicht der Fall. Dann kommen wir zur nächsten Frage:

- Bei welchen Patientinnen und Patienten würden Sie eher den Verzicht auf eine allogene Stammzelltransplantation und eine rein medikamentöse Therapie gegebenenfalls in Kombination mit einer Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation empfehlen?

Herr Wulf möchte dazu als erster etwas sagen. – Herr Wulf, bitte

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Letztendlich ist es eine individuelle Abwägung bei einzelnen Patienten. Die Frage ist: Welche alternativen Optionen für den Patienten zur Verfügung stünden? Wenn ein Patient mit einer palliativen Therapieintention, mit einer entsprechenden Planung das anstrebt, dann ist es natürlich so, dass man das verfolgen kann.

Es gibt auch einzelne Patienten, bei denen gewisse Konstellationen günstig sein können. Beispielsweise bei den großzellig anaplastischen Lymphomen mit einem etwas längeren rezidivfreien Intervall, wo wir heutzutage moderne gezielte Therapien haben wie Brentuximab Vedotin. Da kann man in Einzelfällen auch sicherlich überlegen, ob man mit intensiver Chemotherapie im Sinne der autologen Transplantation Erfolg haben kann. Aber wie gesagt. Das sind dann individuelle Abwägungen. Für die meisten Patienten mit T-Zell-Lymphom ergeben sich heute leider noch keine Möglichkeiten der gezielten Therapie.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Schmitz möchten Sie etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich stimme dem, was Herr Wulf gesagt hat, völlig zu. Man muss leider sagen, diese neuen Medikamente haben in vielen Fällen enttäuscht; sind gar nicht zugelassen worden und zwar berechtigterweise, weil sie nicht genug wirksam waren. Die Medikamente, die zugelassen sind, aus meiner Sicht und bezüglich der Patienten, über die wir hier jetzt reden, sind im Einzelfall – Herr Wulf hat eines genannt – schon interessant und wichtig, weil sie es uns erlauben, die Patienten dann doch zu transplantieren.

Für mich ist die Entscheidung, jemanden rein medikamentös – sei es Chemotherapie, sei es eines dieser modernen Medikamente – zu behandeln, wie eine Entscheidung für eine palliative Therapie. Wie immer gibt es einzelne Patienten, die auch langfristig mit so einer Therapie dann doch in Remission bleiben. Aber das sind eben einzelne Patienten. Deswegen würde ich, wenn man die Option hat zu transplantieren, bei diesen Patienten schon sehr genau gucken, ob man die Patienten nicht doch transplantieren kann.

PatV: Damit meinen Sie jetzt – nur zur Klärung – natürlich immer die allogene Transplantation? Weil die Frage war ja auch, vielleicht dann doch autolog zu transplantieren?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Autologe Transplantation im Rezidiv ist schwierig. Irgendwie ist man ja immer von seinen eigenen Erfahrungen abhängig. Ich muss Ihnen sagen, dass ich sehr wenige Patienten kenne – wenn überhaupt –, die rezidiviert sind oder progredient waren, dann – wie auch immer – in CR/PR waren und autolog transplantiert worden sind, langfristig in Remission geblieben sind. Beim Komplex Progress/Rezidiv sollte man aus meiner Sicht, wenn immer möglich, eine allogene Transplantation anschließen.

Man muss auch sagen, dass es erstaunlich wenige Daten gibt. Ich habe aus verschiedenen Gründen auch mal intensiv gesucht. Wenn Sie gucken, welche Literatur es zur Frage autologe Transplantation im Rezidiv gibt, dann werden Sie nicht sehr viel finden. Es ist oft so eine Mischung von Rezidiv und First-Line und refraktär. Sie können nicht so richtig herausfinden, was da eigentlich passiert ist. Waren das Patienten, die lange – das hat Herr Wulf auch angesprochen – vorher in Remission waren – ich sage mal drei Jahre – und dann rezidiviert sind, und dann wieder eine komplette Remission erreicht haben. Da mag so etwas mal gehen. Bei Patienten, die früh rezidivieren oder progredient sind, ist eine autologe Transplantation auch nicht sehr von Erfolg gekrönt.

Frau Sommer (Moderatorin): Die PatV, bitte.

PatV: Herr Professor Wulf hatte das großzellig anaplastische T-Zell-Lymphom als eine gewisse Ausnahme hervorgehoben. Gibt es noch irgendwelche anderen Differenzierungsmöglichkeiten, was diese einzelnen Entitäten angeht? Oder kann man das für die gesamte Gruppe der T-NHL sagen?

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Leider nein. Ich glaube, das großzellig anaplastische Lymphom, vor allem mit seiner relativ guten genetischen Charakterisierung, die wir heute schon haben, ist ein Stück weit eine Ausnahme. Für die anderen T-Zell-Lymphom-Entitäten kann man keine guten Stratifikatoren erkennen. Daran wird sehr viel, sehr aktiv auch mit europäischer Förderungsunterstützung gearbeitet, dort etwas zu erkennen. Aber bei einzelnen Entitäten ein Rezidiv herauszustellen, ist leider nicht möglich. Wie Herr Schmitz am Anfang schon erwähnt hat, gibt es bestimmte Entitäten, die von vornherein eine sehr schlechte Prognose haben, beispielsweise die gamma-delta positiven Lymphome oder die hepatosplenischen, die auch häufig gamma-delta positiv sind. Insofern kann man da keine Entität im besonderen Maße herausheben.

Ich wollte noch zu der Thematik autologe Transplantation Stellung nehmen. Wie Herr Schmitz das schon herausgestellt hat, gibt es wenige Analysen, die das herausgearbeitet haben. Das sind meistens einzelne Zentren-Analysen. Die, die man vielleicht für Deutschland darstellen kann, ist von 2018 aus Heidelberg. Sie zeigt schön, wie im Rezidiv des peripheren T-Zell-Lymphoms über alle Entitäten hinweg das Outcome der Patienten ist. Sie hat relativ klar zeigen können, dass die allogene Transplantation ein kuratives Potenzial hat, während die autologe im Rezidiv und auch die alleinige Chemotherapie leider nicht günstig verlaufen sind. Ich finde, das ist eine beispielhafte Darstellung. Aber wie gesagt, es gibt mehrere, die unizentrisch Erfahrungen zusammengefasst haben, die dem auch entsprechen, was Herr Schmitz zusammengefasst hat und was sicherlich auch unsere Erfahrung in Göttingen ist.

Frau Sommer (Moderatorin): Die PatV, Sie hatten noch eine Rückfrage.

PatV: Ja, ich habe noch eine kleine Rückfrage. Man kann beim großzellig anaplastischen Lymphom auch in ALK-positiv und ALK-negativ differenzieren. Sehen Sie dort ebenfalls noch einen Unterschied?

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Das ist ein sehr guter Punkt. Die ALK-positiven verlaufen in der Regel günstiger. Sie werden auch häufiger bei jungen Erwachsenen oder bei Kindern gefunden. In der pädiatrischen Onkologie werden auch gute Rezidiv-Protokolle mit teilweise sehr langen Verläufen und langfristiger Erkrankungsfreiheit erzielt. Das sind allerdings seltener die Patienten, die ins Rezidiv kommen. Diese Patienten werden glücklicherweise auch im erwachsenen Alter – Herr Schmitz hatte dazu eine DSHNHL-Analyse in 2010 schon publizieren können – häufig in der ersten Therapielinie schon kurativ behandelt.

Ebenfalls selten sind die großzelligen anaplastischen Lymphome, die trotzdem ungünstig verlaufen und auch auf Adcetris® nicht gut ansprechen. Für diese gilt dann auch, dass man sie allogene transplantieren kann und aus meiner Sicht auch sollte. Glücklicherweise ist es für diese Patienten aber eher selten.

PatV: Okay, danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Gibt es noch Fragen dazu? – Bei der letzten Frage gab es noch den Unterpunkt: Welche Daten liegen Ihrer Einschätzung zugrunde? Wir haben von Herrn Schmitz gehört, er wollte uns dazu zum anderen Themenkomplex noch etwas nachliefern. Ich stelle jetzt einfach mal die Frage, ob es noch Daten gibt, die gerade im Publikationsverfahren sind, von denen Sie wissen, außer der AATT-Studie – Herr Schmitz und Herr Wulf.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Was man noch einmal sagen sollte, Herr Wulf hat es ja angedeutet: Es wird auch bei T-Zell-Lymphomen wie bei allen Lymphomen natürlich nach genetischen Aberrationen, Mutationen usw. geforscht und geguckt. Nicht allzu selten findet dann irgendjemand irgendwas. Beispielsweise gibt es Leute, die sagen: Es gibt bestimmte ALCLs, die auch ohne Transplantation super gut laufen. Die muss man dann nicht irgendwie behandeln, sondern nur mit Chemotherapie. Zu diesen Dingen würde ich sagen: Diese Analysen sind alle von der Statistik und vom Klinischen her angreifbar. Was regelmäßig passiert, ist, dass es dann ein oder zwei Jahre später eine neue Analyse gibt. Da sind dann statt 10 Patienten plötzlich 100 Patienten und dann ist alles weg –, nicht immer, aber in vielen Fällen.

Wir sind jetzt in die Diskussion eingestiegen, was es denn noch für Subgruppen gibt. Und diese Subgruppen hätten vielleicht auch eine bessere oder schlechtere Prognose. Ich sage heute, das ist alles sehr vorläufig. Ich würde mich auf keinen Fall trauen, diese Dinge in der Klinik in dem Sinne umzusetzen, dass ich da beispielsweise mal nach der Mutation auf Chromosom 22 schaue; und dann bekommt dieser Patient eine Transplantation oder er bekommt eben keine. Aus meiner Sicht sind das alles nicht belastbare Daten, weil es keine prospektiven Studien sind. – Herr Wulf kann gerne seine Meinung dazu sagen –. Das sind alles retrospektive Analysen, teilweise mit sehr kleinen Zahlen. Das fängt an mit $n=5$. Dazu muss man sagen, dass ich diese Dinge bisher nicht glaube. Man sollte sich wirklich hüten, solche Dinge zu früh dann auch zu berücksichtigen, wenn es um die Frage geht, was der Stellenwert ist von Chemotherapie, neuen Molekülen, auto- und allogene Transplantation.

Frau Sommer (Moderatorin): Die DKG, hatten Sie sich gemeldet?

DKG: Ja, aber ich würde Herrn Wulf den Vortritt geben, weil ich eher eine andere Frage habe.

Frau Sommer (Moderatorin): Okay. – Dann erst Herr Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Ich wollte Herrn Schmitz beipflichten. Diese molekularen Analysen sind natürlich im Augenblick noch zu früh. Aber es ist vielleicht eine Perspektive für die Zukunft. Diese genannten genetischen Mutationen brauchen jetzt auch prospektive Studien wie beispielsweise die ECHELON-2 Studie, die in Amerika zum Approval von Brentuximab Vedotin in der First-Line geführt hat. Diese genetischen Analysen müssen an solchen prospektiv gewonnenen Kohorten validiert werden. Leider können wir heute dazu noch kein abschließendes Statement abgeben. Aber das ist sicherlich etwas, was vielleicht in der Zukunft relevant sein wird.

Im Augenblick – da muss ich Herrn Schmitz zustimmen, und das entspricht auch dem, was wir vorangestellt haben – ist die Klinik und vor allem der Nachweis von Chemo-Refraktärität – oder auch nicht – das Entscheidende, um über das Vorgehen entscheiden zu können.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Dann die DKG.

DKG: Herr Schmitz, Herr Wulf, vielen Dank für diese wirklich sehr ausführlichen Erläuterungen. Ich würde gerne für mich jetzt einmal zusammenfassen, und würde gerne von Ihnen wissen, ob ich das alles richtig verstanden habe:

Wenn ich die heutige Diskussion richtig mitverfolgt habe, brauchen wir die allogene Transplantation bei T-Zell-Lymphomen eigentlich in allen Therapielinien. Man würde die allogene

Stammzelltransplantation natürlich in Abhängigkeit des Remissionsstatus und des Zustandes des Patienten jedes Mal neu bewerten und die Entscheidung danach treffen.

Außerdem habe ich verstanden, dass man natürlich innerhalb der T-Sub-Entitäten differenzieren könnte. Dass es aber im Zweifel eher auf eine großzügigere Entscheidung in Richtung allogener Transplantation und nicht in restriktivere Entscheidung in Richtung allogene Transplantation geht. Ist das richtig so?

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Schmitz, möchten Sie zuerst?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Es ist ja die Frage, was man „großzügig“ nennt. Das ist auch so ein Wort, was man vielleicht in anderen Zusammenhängen benutzt. Aus meiner Sicht gibt es belegte Situationen und Entitäten, wo man sagen kann: Also da haben wir geschaut, oder da haben andere geguckt und da können wir sagen: Die allogene Transplantation ist indiziert, weil sie hilfreich ist.

Dann gibt es andere Situationen. Wir haben am Anfang darüber gesprochen. Ich glaube, da kann man mit den Daten, die wir jetzt haben, sagen: Allogene Transplantation eher nicht, Ausnahmen bestätigen die Regeln. Auch haben wir darüber gesprochen, dass es bestimmte T-Zell-Lymphome gibt, deren Prognose leider so schlecht ist, dass man auch weiterhin über allogene Transplantation in erster Remission sprechen muss.

Wie immer in der Medizin gibt es leider bei allem Versuch, die Dinge zu systematisieren und zu strukturieren, einen Bereich, wo man auch viel Erfahrung hat; und wenn man weiß, wie die Dinge zu laufen haben; wo man ins Grübeln kommt und wo man dann sehr genau fragt, ob das noch Sinn macht. Meine Strategie ist natürlich, die Dinge im Team zu diskutieren, aber auch mit den Patienten. Also die meisten Patienten sind in der Lage ihre Situation zu erkennen. Ich glaube, man muss sehr offen mit den Patienten über die Alternativen reden. Leider muss man auch sagen, dass viele Patienten außer allogener Transplantation keine Alternative haben. Es wäre jetzt unfair den Patienten gegenüber, das anders darzustellen; und dann entscheiden sich doch viele Patienten für eine allogene Transplantation. Ich sehe, dass das auch im Alter eine Rolle spielt. Das ist eine Mischung aus Fakten und auch persönlicher Erfahrung, die dann eine Entscheidung herbeiführt.

Ich glaube, was man auch noch einmal sagen muss, dass es nicht so einfach ist, Patienten mit Lymphomen insgesamt – nicht nur T-Zell-Lymphom – zu beraten. Man muss gewisse Erfahrungen haben, um auch sagen können: Bei diesem Patienten haben wir diese Situation; und da wollen wir dann doch eine allogene Transplantation vorschlagen, auch wenn es nicht völlig lehrbuchhaft wäre. Es bleibt also eine gewisse Grauzone, ob man das mehr großzügig nennt oder weniger großzügig. Also, wenn Herr Wulf und ich uns zehn Fälle anschauen würden, würden wir uns wahrscheinlich in acht, neun Fällen relativ schnell einig sein. In ein oder zwei Fällen würde es möglicherweise auch durch unsere persönlichen Erfahrungen in eine andere Richtung gehen. Aber ich sehe nicht, wie man das Problem lösen kann.

PatV: Ich glaube, dass das vielleicht der Punkt ist, wo dieses Adjektiv „großzügig“ ins Spiel kommt. Also im Zweifelsfall würden Sie sagen: Die Option sollte man haben und im individuellen Fall muss man das eben besprechen, ob es wirklich Sinn macht. So war es, glaube ich, gemeint.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Absolut!

DKG: Ja, natürlich war es so gemeint. Wir schreiben im G-BA ja keine Leitlinien. Sondern wir entscheiden, welche Therapieoption in welcher Therapielinie bei welchen Entitäten im GKV-Leistungskatalog zur Verfügung stehen sollen. In dem Zusammenhang war die Frage natürlich zu verstehen. – Aber vielen Dank. Die Antwort hat mir gereicht.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf, möchten Sie noch etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Ich glaube den Begriff der Option brauchen wir Ärzte in der rezidierten Situation für den Patienten auf jeden Fall. In der Primärtherapielinie ist – wie gesagt und heute ausführlich ausgeführt – der Begriff der Chemo-Refraktaritäten ein ganz wichtiger. Die Frage ist da, wann und wie man das früh feststellt. Da gibt es im Augenblick noch einen gewissen Ermessensspielraum. Wie gesagt: Als Option in der Behandlung der T-Zell-Lymphome insgesamt braucht man die allogene Transplantation auf jeden Fall.

Frau Sommer (Moderatorin): Okay. Gibt es noch weitere Fragen oder Anmerkungen? – GKV-SV.

GKV-SV: Wenn man es mal andersherum sieht, würden Sie sagen, dass man die allogene Transplantation nicht bei den Patienten braucht, die in der Erstlinie auf die Chemotherapie ansprechen? Da habe ich Sie jetzt so verstanden, dass das die Patienten sind, für die Sie eine allogene Stammzelltransplantation aufgrund der Datenlage der AATT-Studie eher nicht in Erwägung ziehen würden?

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Nicht unbedingt aufgrund der AATT-Studie. Wenn von den Risikofaktoren, die wir heute schon klinisch festhalten können mit dem sogenannten Internationalen Prognostischen Index und auch von anderen – in Zukunft vielleicht mit molekularen Markern – und vor allem der klinische Verlauf davon spricht, dass wir eine chemosensitive Erkrankung in der Primärtherapie haben, dann brauchen wir die allogene Transplantation nicht. – Vielleicht kann Herr Schmitz das auch noch kommentieren.

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich bin damit völlig d'accord. Sie kennen sich ja aus. Insofern muss man sagen, dass chemosensitiv und nicht-chemosensitiv die Kardinalfrage ist, weil wir bisher keine First-Line Therapie haben, die besser als ein simples CHOP- oder CHOEP-Regime ist. – Mal abgesehen von den Daten, die über Brentuximab in der ECHOLON-2 Studie erhoben wurden, die im wesentlichen ALCL-Daten sind –. Wir sind ja bei chemorefraktär gegen -sensitiv. Natürlich kann man sich bei den chemosensitiven Patienten fragen, ob die am Ende eine autologe Transplantation haben müssen oder nicht. Das fragen wir uns auch. Es ist uns bisher nicht gelungen, dazu eine gescheite Studie auf die Beine zu bringen. Nicht, weil wir es nicht wollten. Sondern, weil wir keine Chance haben und keine Mittel haben, eine solche Studie aufzusetzen. Das ist eine sehr schwere Entscheidung, die auch eben leider nicht sehr datenunterfüttert ist. Sondern, das ist auch eine Entscheidung, die für mich zunehmend schwieriger wird.

Patienten, die durch die Chemotherapie gehen – sagen wir mal 6 Kurse CHOP – und dann am Ende PET-negativ im CR sind, ob es da Patienten gibt, die keine autologe Transplantation brauchen beispielsweise, ist eine schwierige Entscheidung. – Wir wissen es nicht.

GKV-SV: Das ist eine Frage, die wir hier im G-BA nicht zu bewerten brauchen, weil es ohnehin um die allogene Transplantation geht. Deshalb ist das jetzt zwar aus klinischer Sicht eine wichtige Anmerkung, aber es ist für uns nicht entscheidungsrelevant.

Ich habe aber noch eine letzte Frage: Und zwar hatten Sie in Ihrer AATT-Studie Stadium I und IPI=0 ausgeschlossen. Das sind ja Patienten, die eine exzellente Prognose haben und wo nur eine Lymphknotengruppe befallen ist. Bei diesen Patienten ist klar, dass sie nicht für eine allogene Transplantation in Betracht kommen. Gibt es überhaupt Kandidaten für eine systemische Therapie? Oder würden Sie da eine lokale Therapie wie eine Bestrahlung bevorzugen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Das ist auch eine gute Frage. Wenn Sie nach Evidenzen von prospektiven Studien oder größeren retrospektiven Analysen fragen, dann muss ich sagen, dass ich keine kenne. Wenn Sie sich intensiv damit beschäftigen, dann muss man sagen, dass beispielsweise die Datenlage zu Radiotherapie sehr, sehr dünn ist. Ich persönlich glaube, dass ein Patient, der einen Lymphknoten in der rechten Axilla hat, der zwei Zentimeter groß ist und wo Sie dann sagen: Okay, das ist ein T-Zell-Lymphom, mit dem der Patient wahrscheinlich auch mit Radiotherapie eine gewisse Chance hat. Ich glaube aber auch, dass die verschiedenen T-Zell-Lymphome biologisch – und da lernen wir ja jetzt – so verschieden sind, dass das nicht mal für alle T-Zell-Lymphome gilt. Also beispielsweise – ich will jetzt nicht alle aufhalten – angioimmunoblastische T-Zell-Lymphome haben immer auch, wie Sie wissen, wenn Sie die Laborwerte anschauen, Autoimmunphänomene und die Patienten haben Hypergammaglobulinämie. Da kenne ich mehrere Patienten, die jahrelang durch die Gegend gelaufen sind, und keiner hat so richtig eine Diagnose gestellt. Ich glaube fest daran, dass die immer einen systemischen Befall haben. Und so jemanden würde ich, wenn er mit einem Lymphknoten in der Axilla kommt, nicht bestrahlen lassen. Denn ich glaube, dass das nicht funktioniert. Auch da ist es sehr, sehr unterschiedlich. Aber die Datenlage zu Bestrahlungen in frühen Stadien ist sehr dünn.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe noch zwei Wortmeldungen vom GKV-SV und Herrn Wulf. Wollen wir erst Herrn Wulf dazu etwas sagen lassen?

PatV: Ich habe nur eine kurze Rückfrage zu dem Themenkomplex, den wir kurz davor besprochen hatten. Nur zur Klärung habe ich folgende Frage: Das bezog sich aber nur auf diese drei Entitäten NOS, AITL und großzellig anaplastisch?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Genau. Ich habe es ja einleitend gesagt, dass man sich eigentlich nur auf diese Entitäten beziehen kann, weil die anderen T-Zell-Lymphome noch viel seltener sind. Und es gibt meines Wissens, kaum Studien, wo die Fallzahlen für diese Entitäten so hoch sind, dass Sie daraus verlässliche Schlüsse ziehen können. Es gibt schon einzelne, aber das ist eben sehr schwierig. Und in AATT muss man sich wirklich auf diese drei genannten Entitäten beschränken.

PatV: Ja. So hatte ich es auch verstanden. Ich wollte es nur noch einmal bestätigt haben. – Danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (AG TNHL der GLA): Ich wollte nur noch einmal Herrn Schmitz wieder beipflichten in der Einschätzung eines lokalisierten Befalls durch ein systemisches T-Zell-Lymphom. Ich würde ein systemisches T-Zell-Lymphom auch, wenn es sich bildgebend nur an einer Stelle mit unseren heutigen Möglichkeiten darstellt, immer als systemische Erkrankung betrachten und auch systemisch behandeln.

Da unterscheiden sich die von uns diskutierten Entitäten von den kutanen und anderen T-Zell-Lymphomen. Dementsprechend würde ich eine alleinige Lokaltherapie im Augenblick nicht für gerechtfertigt halten. Das kann sich in der Zukunft mit anderen diagnostischen Möglichkeiten, mit PET und vielleicht molekularen Markern ändern. Aber für heute wollte ich hier festhalten, dass das systemische T-Zell-Lymphom der systemischen Therapie bedarf.

Frau Sommer (Moderatorin): Gibt es noch Rückfragen, auch insbesondere zu der Zusammenfassung von der DKG? Der GKV-SV hatte das aus der anderen Sicht noch mal geschildert. Ist das soweit allen klar, wie es sein könnte? – Dann sehe ich das so, dass keine weiteren Fragen bestehen und wir jetzt am Ende sind.

Herr Schmitz, ich habe noch eine abschließende Frage. Sie hatten ja geschildert, dass das Manuskript gerade bei einem Journal zur Annahme liegt. Haben Sie irgendetwas gehört, wann damit zu rechnen wäre? Dauert es nur kurze Zeit oder vier bis acht Wochen oder noch länger?

Herr Prof. Dr. Schmitz (Leiter der AATT-Studie): Ich bin kein Hellseher. Normalerweise passiert Folgendes: Sie bekommen zumindest Rückfragen. Also, dass ein Manuskript, so wie es geschrieben ist, einfach durchgewunken wird, habe ich noch nie erlebt. Es gibt immer mehr oder weniger Fragen, die müssen bearbeitet werden. Dann muss das Manuskript wieder eingereicht werden. Dann muss der Reviewer sich wieder äußern. Also ich schätze, dass sich unter vier Wochen sicher gar nichts tun wird. Realistischer Weise würde ich sagen, dass es acht Wochen dauern wird.

Es gibt ja keinen Grund, warum Sie das Manuskript nicht bekommen sollen, wenn es akzeptiert ist. Das geht ja heute bei den Journalen auch sehr, sehr schnell. Es erscheint ja dann quasi umgehend als First-Edition-Paper. Natürlich kann ich, wenn das Manuskript angenommen ist, es Ihnen sofort schicken.

Frau Sommer (Moderatorin): Das wäre sehr nett. – Dann bedanke ich mich ganz, ganz herzlich bei Herrn Professor Schmitz und Herrn Professor Wulf für die Zeit, die sie sich genommen haben, um uns hier für Rede und Antwort zur Verfügung zu stehen.

Hiermit sind wir am Ende des Expertengesprächs. Ich wünsche Ihnen auf jeden Fall alles Gute. Bleiben Sie gesund! Dann möchte ich mich von Ihnen beiden, Herr Professor Schmitz und Herr Professor Wulf, verabschieden.

Schluss des Expertengesprächs: 12:42 Uhr

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

eines Expertengesprächs über die allogene Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Vom 18. Januar 2021

Moderation:	Frau Sommer
Beginn:	11:06 Uhr
Ende:	12:41 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss

Teilnehmer des Expertengesprächs

Universitätsklinikum Essen (UK Essen):

Herr Dr. Hüttmann

Herr Prof. Dr. Dührsen

Universitätsklinikum Heidelberg (UK Heidelberg):

Herr Prof. Dr. Dreger

Universitätsmedizin Göttingen (UMG):

Herr Prof. Dr. Wulf

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Universitätsklinikum Münster (UKM):

Herr Prof. Dr. Schmitz

Beginn des Expertengesprächs: 11:06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Sommer (Moderatorin): Ich begrüße Sie zu unserem Expertengespräch im Rahmen der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation zum Thema allogene Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen.

Als Experten sind heute Herr Dr. Hüttmann, Herr Professor Schmitz, Herr Professor Wulf, Herr Professor Dreger, Herr Professor Dührsen und Herr Professor Wörmann dabei.

[Vorstellung der Mitglieder der AG Stammzelltransplantation des G-BA.]

Ich schlage vor, dass die Experten sich auch einmal kurz vorstellen, damit wir einordnen können, was Ihre Aufgaben sind. – Herr Dr. Hüttmann, vielleicht beginnen Sie?

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Ja, gerne. – Zunächst einmal vielen Dank, dass Sie den Faden bei diesem Thema noch einmal aufnehmen, der im Prinzip schon fallengelassen worden ist, weil offenbar schon die Beschlussvorlage zur Abstimmung bereit war.

Ich bin seit vielen Jahren Oberarzt an der Universitätsklinik in Essen in der Abteilung für Hämatologie, die bis vor einem Jahr von Herrn Professor Dührsen geleitet wurde und jetzt von Herrn Professor Reinhardt geleitet wird. Mein klinisch-wissenschaftliches Interesse sind die aggressiven Lymphome. Ich war an der Durchführung der PETAL-Studie beteiligt. – Wir werden heute noch über einige Daten sprechen. – Ich habe jetzt gemeinsam mit Herrn Professor Wulf in Göttingen die Initiative gestartet, bei den aggressiven T-Zell-Lymphomen erneut eine klinische Prüfung aufzulegen.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Professor Dreger, möchten Sie sich als nächster vorstellen, bitte?

Herr Prof. Dr. Dreger (UK Heidelberg): Ich leite die Stammzelltransplantation und CAR-T-Zelltherapie in Heidelberg am Uniklinikum. Ich bin derzeit Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie – vormals DAG-KBT – und Sprecher der Arbeitsgruppe Hämatopoetische Zelltherapie der GLA.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Professor Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Ich bin Professor für Hämatopoetische Stammzelltransplantation an der Universitätsklinik in Göttingen. Ich beschäftige mich natürlich auch mit aggressiven Lymphomen und damit insbesondere auch mit den peripheren T-Zell-Lymphomen. Dazu hatten wir Studien in der Primärtherapie gemacht.

Die ACT-2-Studie haben wir hier in Göttingen durchgeführt und haben auch wesentlich an der von Herrn Schmitz geleiteten auto/allo-Studie teilgenommen, die jetzt publiziert ist. Darüber hinaus bin ich einer der Sprecher der AG T-NHL in der GLA und beschäftige mich seit einigen Jahren auch mit der allogenen Transplantation bei den T-Zell-Lymphomen.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Professor Schmitz, Sie haben als nächster das Wort.

Herr Prof. Dr. Schmitz (UKM): Schönen guten Morgen! Die meisten kennen mich ja schon. Wir hatten bezüglich der AATT-Studie teilweise mehrfach das Vergnügen.

Ich bin weiterhin an der Universitätsklinik in Münster tätig. Da die AATT-Studie allogene Transplantationen im Wesentlichen mit untersucht hat, hoffe ich heute hier einen kleinen Beitrag

leisten zu können. –Außerdem bin ich zurzeit noch der Sekretär der GLA; das ist aber vielleicht hier nicht so wichtig.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Professor Dührsen, bitte.

Herr Prof. Dr. Dührsen (UK Essen): Ich war früher Leiter der PETAL-Studiengruppe – Herr Hüttmann hat es schon erwähnt. Ich bin seit ein paar Monaten im Ruhestand, aber den Lymphomen weiterhin sehr verbunden. Insofern freue ich mich, heute hier dabei zu sein.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank.

[Technische Vorbemerkungen.]

Wir hatten Ihnen vorab Fragen zukommen lassen, und zwar Fragen, die mit der Arbeitsgruppe abgestimmt waren. Diese Fragen beziehen sich auf das T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom.

Zum Hintergrund: Der Gemeinsame Bundesausschuss hat seine Beratungen zum B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, und zwar zu den aggressiven B-Zell-NHL schon im Januar letzten Jahres abgeschlossen. In den bisherigen Beratungen ist der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, also des IQWiG, eingeflossen, der auch das T-NHL und die Ergebnisse der AATT-Studie umfasste.

Im September/Okttober letzten Jahres wurde dann das Stellungnahmeverfahren durchgeführt. Das wurde auch in dem Fragenkatalog adressiert. In der Frage 4 ist dieser Beschlussentwurf skizziert. Im November hatte uns Herr Dr. Hüttmann über das Konzept der PETAL-Studiengruppe für die jetzt geplante Studie informiert. Daraufhin sind wir zu dem Ergebnis gekommen, dass wir mit Ihnen dieses Expertengespräch durchführen.

Ich habe jetzt nicht vor, die Fragen, die wir Ihnen übersandt haben, einzeln im Detail vorzutragen. Sondern ich möchte erst einmal abwarten, was Sie in Ihren Eingangsstatements vortragen. – Herr Dr. Hüttmann, vielleicht kann ich das Wort gleich an Sie übergeben, weil Sie auch derjenige waren, der uns dieses Konzept übermittelt hatte und wir Sie als Ansprechpartner haben, und möchte Sie bitten, möglichst auf die Fragen einzugehen. Das wäre sehr nett.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Vielen Dank. – Ich will mich gerne an den Fragen entlanghängeln und werde vielleicht die Kollegen an den passenden Punkten mit einbinden, wenn Ihnen das recht ist.

Ich versuche jetzt meinen Bildschirm zu teilen. Ich hatte noch einmal eine Folie zum Studienkonzept gemacht. Sie müssten das jetzt sehen:

(Folie zum Studienkonzept wird geteilt.)

Hier ist noch einmal ganz schematisch und nicht sehr detailtreu dargestellt, wie das prinzipielle Konzept ist. Der Kern des heutigen Expertengesprächs ist ja die allogene Transplantation, die hier einmal für die fitten Patienten dargestellt wird. In dem ersten Entwurf war die Grenze bei 60 Jahre gesetzt. Ich glaube, das ist nicht in Stein gemeißelt. Also für alle Patienten, die prinzipiell als fit und transplantationsgeeignet gelten, ist die Behandlung mit zwei Zyklen nach dem CHOEP-Protokoll vorgesehen und anschließend ein Interim-PET.

Wenn man das Interim-PET so auswertet wie in der PETAL-Studie, werden ungefähr 70 Prozent der Patienten ein Ansprechen nach den definierten Kriterien zeigen, und 30 Prozent der Patienten werden Non-Responder sein. Diese Patientengruppe haben wir als eine Gruppe identifiziert, die eine außerordentlich schlechte Prognose hat.

Im Gespräch mit den Kollegen, die heute zum Teil auch hier teilnehmen, sind wir so übereingekommen, dass das eine Patientengruppe ist, die von der Fortführung einer konventionellen Therapie, einer Chemotherapie – auch, wenn diese eskaliert wird – mit anschließender auto-

loger Stammzelltransplantation nicht profitiert. Sondern diese Patienten sollten auf ein anderes Konzept umgestellt werden, auf ein immunologisches Konzept, beispielsweise die allogene Stammzelltransplantation. – Das ist der Backbone.

Blass hinterlegt [*Anm.: auf der Folie*] sind andere Studienteile, die glaube ich, heute nicht im Kern der Beratung stehen werden. Das ist für die Responder. Wir sind dazu in einer Diskussion, ob man dort die autologe Konsolidierung bei diesen Patienten prüft. Für ältere Patienten haben wir auch ein Konzept in der Diskussion, welches bei den ansprechenden Patienten die Fragestellung der Eskalation prüft, ob diese Patienten mit einer nach unserer Auffassung besseren Prognose auch von einer Intensivierung profitieren.

Dann gibt es hier auch einen Arm für die Non-Responder, für die Patienten, die schlecht ansprechen und unfit sind. Für diese Patienten ist eine Therapieeskalation, die möglicherweise verträglich ist, eine Umstellung auf ein anderes Konzept geplant. Hier ist – ein ganz vager Gedanke – ein immunologisches Agens-Thalidomid angedacht worden. Aber das ist sicherlich heute noch nicht spruchreif. – Soweit erst einmal zum prinzipiellen Konzept, dass Sie in der Frage 1 angefragt haben. Frau Sommer, ist es erst einmal das, womit wir einsteigen sollten?

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank, Herr Dr. Hüttmann. Ja, für den Einstieg ist es zur Verdeutlichung sehr gut. – Ich frage erst einmal die anderen Experten: Gibt es von Ihrer Seite noch etwas zu ergänzen? Bestehen Fragen dazu aus der Arbeitsgruppe? – Frau A. [DKG], bitte.

DKG: Ich habe keine Frage, sondern nur eine Bitte, damit wir das Gespräch heute vielleicht sehr gut geordnet machen können. – Der Einstieg von Herrn Hüttmann war schon mal sehr, sehr hilfreich. Aber vielleicht könnten wir, wenn es Ihnen jetzt auf die Schnelle möglich ist, einmal unseren Beschlussentwurf entgegensetzen, damit klar ist, worüber wir hier eigentlich, wenn es denn ein Delta gibt, diskutieren. Wäre das schnell möglich, dass wir den Beschlussentwurf einmal erläutern?

Frau Sommer (Moderatorin): Ihre Bitte ist also, dass wir den Beschlussentwurf auch einmal teilen und dann erläutern? – Wir werden diesen herausuchen.

DKG: Frau Sommer, nur ganz kurz, weil ich den Gedanken gerade hatte: Herr Hüttmann hat ja schön zwischen den Patienten differenziert, die eine Remission erreichen und denen, die nicht eine Remission erreichen. Und genau das haben wir in dem Beschlussentwurf auch gemacht. Deshalb wäre es für mich wichtig, einmal zusammen zu schauen, wo überhaupt das Delta in der ganzen Geschichte liegt. Wenn es jetzt ein paar Minuten dauert, ist es halt so. Vielleicht können wir ja trotzdem weitermachen und im Hintergrund läuft vielleicht die Suche?

Frau Sommer (Moderatorin): Genau, so machen wir das; wir bereiten das vor. – Ansonsten können wir weitermachen und gerne wieder das Wort an Herrn Hüttmann übergeben.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Vielleicht kann ich zu dem Thema etwas sagen. – Wir hatten ja vorher schon darüber gesprochen. Wenn ich das richtig verstehe und als Frage noch einmal zurückspielen darf, dann war die Position des G-BA, dass eine Therapieänderung auf Basis des Interim-PETs beispielsweise in Richtung allogene Stammzelltransplantation nicht als Zweitlinientherapie gewertet wird. Sondern die Auffassung des G-BA war, dass das quasi eine Fortsetzung der Erstlinientherapie wird. Das schließt ja an die Frage von Frau A. [DKG] an. Habe ich das richtig verstanden?

DKG: Ja, es wäre dann die Erstlinie, Herr Hüttmann. Was wir nicht gemacht haben, ist, diesen Remissionsstatus anhand des iPETs zu machen. Das ist, glaube ich, der Unterschied. Deshalb war es mir jetzt noch einmal wichtig, den Beschlussentwurf gemeinsam anzuschauen. Denn wir sagen im Entwurf, den wir zur Beschlussfassung, bevor wir jetzt mit Ihnen sprechen konn-

ten, vorgesehen haben, dass die Patienten, die keine Remission erreichen, dann allogene transplantiert werden können. Das wäre nur für mich noch einmal wichtig, damit wir gemeinsam auf derselben Grundlage diskutieren können.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Im Prinzip ist ja dann die Kernfrage, wie die Remission definiert wird, ob der G-BA das Interim-PET als ein geeignetes Instrument definiert, um eine Remission zu definieren.

Frau Sommer (Moderatorin): Wir haben jetzt nicht definiert, wie die Remission erkannt wird. Wir haben nur die Tatsache eingebracht, dass es entweder eine partielle oder komplette Remission ist.

Wir haben jetzt das Dokument mit dem Beschlussentwurf geteilt.

(Beschlussentwurf wird geteilt.)

Hier sieht man die drei Spiegelpunkte mit den drei Unterformen des T-Zell-Lymphoms. Unter den drei Spiegelstrichen stehen die Bedingungen, unter denen die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie durchgeführt werden kann und wann diese ausgeschlossen werden soll. Dort steht: Unter systemischer Induktionstherapie soll eine partielle oder komplette Remission erreicht werden. Also: Patienten, die unter dieser systemischen Induktionstherapie in der Erstlinie eine partielle oder komplette Remission erreichen, bei denen zusätzlich noch ausreichend autologe Stammzellen gewonnen werden können, sollen dadurch autolog und nicht allogene transplantiert werden. – Herr Professor Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Das berührt den ersten Kern der heutigen Diskussion, nämlich die Definition des Therapieansprechens. Das ist hier in der Beschlussvorlage gefasst mit CR und PR in der konventionellen Bildgebung. Und dem steht jetzt das iPET-Ergebnis aus der PETAL-Studie gegenüber. Ich möchte gerne Herrn Hüttmann oder Herrn Dührsen noch einmal bitten, diese Subgruppe der Patienten darzustellen, die zwar PR und CR erreicht hatten, aber in der iPET-Zwischenanalyse PET-positiv waren.

Hintergrund war, unabhängig vom iPET, dass wir CR und PR für diese Patienten klinisch nicht als gutes prognostisches Kriterium für eine langfristige Remission haben erreichen können. Das war ja bisher ein großes Manko. Jetzt kommen die Informationen vom iPET, und da können Herr Hüttmann und Herr Dührsen sicherlich die klaren Zahlen aus der PETAL-Studie noch einmal zeigen.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe jetzt zwei Wortmeldungen, und zwar vom GKV-SV und von Herrn Professor Dreger. – Zuerst der GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Es ist im Grunde schon gesagt worden. – Wir hatten uns an den Einschlusskriterien der AATT-Studie orientiert. Dort ist ja CR und PR nach CT-Kriterien, also nach konventionellen Kriterien, definiert worden. Wir hatten auf Grundlage der AATT-Studie überhaupt gar keine Informationen dazu, ob bei diesen Patienten überhaupt eine PET gemacht wurde, und wenn ja, wie die ausgefallen ist. Also es ist ganz klar, dass es anhand der konventionellen CT-Kriterien definiert wurde. Sie haben das schon ganz richtig gesagt. Es ergibt sich natürlich die Frage, wie das mit den Patienten ist, die zwar jetzt im konventionellen CT mindestens eine PR haben, aber in dem Interim-PET dann eben weniger als 50 Prozent Abnahme des SUV aufweisen.

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (UK Heidelberg): Ich denke auch, dass das genau der entscheidende Punkt ist. Biologisch ist das nach unserer Auffassung oder dem, was man weiß – vielleicht sehen wir ja gleich die Daten –, doch ein Nicht-Ansprechen mit einer sehr schlechten Prognose unter der Standardtherapie. Deswegen die Wertung, das eher nicht als Remission und somit, was danach kommt, als Zweitlinienbehandlung zu bezeichnen.

Ich habe noch eine Verständnisfrage: Heißt das, was im § 4 Absatz 2 steht, dass die Kostenerstattung auch im Rahmen von Studien ausgeschlossen ist, oder heißt es das gerade nicht?

Frau Sommer (Moderatorin): Ich kann direkt darauf antworten. – Der § 4 Absatz 2 bezieht sich auf die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung. Erst einmal bedeutet dies, dass das ausgeschlossen werden soll, also die Behandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbringbar sein soll. Der Gesetzgeber sieht vor, dass dann auch die Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung im Rahmen von Studien nicht möglich ist. Also Studien sind grundsätzlich möglich, aber nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Aber auch das ist ja für Sie ein Punkt der Kosten im Endeffekt. Das ist richtig.

Wir haben keine Möglichkeit zu sagen, dass es als reguläre Krankenhausleistung nicht erbringbar sein soll, aber als Ausnahme in Studien ginge es. Diese Möglichkeit gibt es nicht mehr, die hat der Gesetzgeber abgeschafft. Früher gab es die Möglichkeit. Aber – Sie können mich gerne korrigieren – vor etwa drei, vier Jahren wurde der § 137c im SGB V geändert, und seitdem ist es auch nicht mehr in Studien möglich. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat keine individuelle Möglichkeit, diesbezüglich etwas anderes zu beschließen. – Die DKG, bitte.

DKG: Ich habe es jetzt so verstanden, dass wir eigentlich nur bei den Patienten ein Delta hätten, also in der Studie ein Problem hätten beziehungsweise die Vergütung nicht gesichert wäre, die nach konventionellen Kriterien eine PR oder eine CR erreicht haben, aber aufgrund eines iPET-Befundes eher von einer allogenen Transplantation profitieren würden. Ist das richtig? Ist dies das Problem, das wir eigentlich gerade auf dem Tisch hätten, wenn wir mit unserem Beschlussentwurf weitermachen würden?

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Jein! Denn das iPET umfasst natürlich nicht nur die Patienten, die am Ende einer konventionellen Therapie eine CR oder PR erreicht haben. Sondern das erfasst auch Patienten, die während des Therapieverlaufs ansprechen, im iPET aber ein ungünstiges Ergebnis haben und trotzdem am Ende im SD ein günstiges Ergebnis haben und am Ende eben SD/PD/CR sind. Das heißt, das konventionelle Therapieergebnis am Ende kann sowohl beim positiven als auch beim negativen iPET immer unterschiedlich ausfallen.

Vielleicht ist es ganz gut, wenn ich noch einmal meinen Bildschirm freigebe und dazu noch ein paar Daten zeige.

(Folie wird geteilt.)

Herr Professor Dührsen hat das hier noch einmal sehr schön zusammengestellt – das ist die konkrete Antwort auf die Frage 4 – und die 55 ALK-negativen T-Zell-Lymphome zusammengefasst, die auch in dieser Publikation von Frau Schmitz aufgeführt sind. Das heißt, hier sind nur die Patienten aufgeführt, die nicht dieses besonders günstig verlaufende anaplastisch-großzellige Lymphom ALK-positiv haben, sondern es sind nur die ALK-negativen anaplastischen Lymphome und andere Subentitäten erfasst.

Was man hier sehen kann – es ist in den oberen Zeilen nach dem Interim-PET aufgelistet –, ist, dass 71 Prozent der Patienten ein negatives Interim-PET hatten, und wenn man dann zum Abschluss, zum konventionellen Abschluss-Staging geht, sieht man, dass hier 72 Prozent der Patienten dieses günstige Ergebnis fortgesetzt haben und am Ende eine CR oder eine PR erreicht haben; 28 Prozent waren progredient. Das heißt, was wir eigentlich auch aus den Überlebenskurven der Publikation wissen, ist, dass hier natürlich der negativ prädiktive Wert des Interim-PETs nicht perfekt ist, sondern in dieser Größenordnung liegt, wie hier gezeigt wird.

Von den Patienten, die ein positives Interim-PET hatten, also ein ungünstiges Ergebnis, haben 38 Prozent am Ende der Therapie eine CR oder PR erreicht; 10 von den 16 Patienten, also 62 Prozent, waren dann allerdings wieder am Ende nur mit einer stabilen Erkrankung oder eine Progression gewertet worden.

Wenn man das Pferd jetzt quasi rückwärts aufzäumt und von der Abschlussuntersuchung ausgeht, dann haben hier 62 Prozent der Patienten eine CR/PR im Abschluss-Staging erreicht. Von denen waren 82 Prozent Interim-PET-negativ und 18 Prozent Interim-PET-positiv. Diese Patienten hatten aber trotzdem keine gute Prognose. Also das Interim-PET sagt den späteren Verlauf, der durchaus auch nach Abschluss-Staging in den Folgemonaten sich ungünstig entwickeln kann, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vorher. Von den Patienten, die am Ende eine stabile Erkrankung und eine Progression erlitten hatten, war die Hälfte im Interim-PET negativ und die andere Hälfte im Interim-PET positiv.

Wenn man das so zusammenfasst, wie Herr Dührsen das hier gemacht hat, kommen ungefähr 20 Prozent der Patienten, die eine komplette oder eine partielle Remission am Ende der Therapie erreichen, wenn man diese sechs Zyklen Behandlung durchzieht, von einer positiven Interim-PET. Das heißt, es gibt auf der einen Seite noch die Möglichkeit, dass man zum Ende der konventionellen Behandlung ein gutes Ergebnis erreicht. Diese Patienten haben trotzdem eine ungünstige Prognose; und alle Patienten waren spätestens nach gut zwei Jahren rezidiert und an der Erkrankung verstorben. Ich glaube, dass das eine ganz wichtige Information ist, die man aus diesen Daten herausziehen kann. Und das ist nicht nur die PETAL-Studie allein. Es gibt ja auch die Arbeiten von Frau Cottreau, die Sie wahrscheinlich kennen. Sie hat eine etwas andere Methode der Auswertung angewendet, kommt aber im Prinzip zu den gleichen Ergebnissen und zum gleichen Fazit.

GKV-SV: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, besteht das Kollektiv nur aus sechs Patientinnen und Patienten, was – wie Frau A. [DKG] es immer benannt hat – dieses Delta ist. Das heißt, die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die dann tatsächlich nach konventionellem Staging eine PR oder CR erreicht haben, aber positiv sind im Sinne, dass das SUV nicht entsprechend abgenommen hat, waren doch nur sechs?

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Was Herr H. [GKV-SV] gerade angesprochen hat, sind die Patienten, die Interim-PET-positiv sind und am Ende eine CR/PR erreichen. Das ist korrekt. Aber vom Interim-PET werden ja nicht nur die Patienten erfasst – wenn ich Frau A. [DKG] richtig verstanden habe und die Frage in diese Richtung geht –, die im Interim-PET positiv sind und am Ende eine CR/PR erreichen. Sondern es werden natürlich auch die Patienten erfasst, die im Interim-PET positiv sind und nur eine stabile Erkrankung erreichen oder sogar progredient sind.

GKV-SV: Wenn ich noch einmal nachfragen darf, nur, um es verständlich zu machen: Diese anderen Patienten sind ja gar nicht von unserem Beschluss umfasst.

(Herr Dr. Hüttmann: Genau!)

Sie sagen jetzt sechs von 34 haben nach konventionellen Kriterien eine CR/PR erreicht. Das heißt, wir reden jetzt über sechs von 34 Patientinnen und Patienten. Das heißt, die anderen 28 können Sie so oder so allogent transplantieren. Darauf bezieht sich unser Beschlussentwurf überhaupt nicht. Sondern es geht wirklich nur um diese sechs Patienten, die nach konventionellen Kriterien eine CR/PR erreicht haben und trotzdem dieses prognostisch ungünstige Interim-PET haben. Das sind jetzt eigentlich nur die, die uns überhaupt noch interessieren. Und da wäre es jetzt wichtig zu wissen, wie die denn gelaufen sind. Das heißt, welche Prognose hatten diese sechs Patienten. Natürlich ist dann auch die Frage, ob diese Patienten auch die Standardtherapie nach der AATT-Studie bekommen haben, sprich, ob sie dann auch autolog transplantiert worden sind. Das wären jetzt die Punkte, die für uns wichtig sind. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Wir müssen dann aber voraussetzen, dass der G-BA das Interim-PET als geeignete Methode anerkennt, um hier ein schlechtes Ergebnis vorherzusagen. Dann ist es so. Denn wir reden ja nicht über die Patienten, die tatsächlich die kompletten sechs Zyklen oder so etwas in der Therapie durchgezogen haben. Sondern wir reden über Patienten,

die dann relativ früh im Behandlungsverlauf nach zwei Zyklen schon ein Ergebnis erreicht haben, das ungünstig ist.

Wenn man vielleicht auf die zweite Anmerkung von Herrn H. [GKV-SV] eingeht:

(Abbildung aus dem Paper von Frau Schmitz aus „Hematological Oncology“ wird gezeigt.)

Hier wird die Frage nach dem Schicksal dieser Patienten beantwortet: das PFS auf der linken Seite, das Gesamtüberleben auf der rechten Seite; und hier wird die PFS-Überlebenskurve im Kaplan-Meier-Plot für das PFS und rechts für das Overall-Survival gezeigt. Und Sie sehen, dass die Prognose für diese Patienten, die dort ein ungünstiges Interim-PET-Ergebnis hatten, ganz außerordentlich ungünstig ist.

Was die dritte Anmerkung von Herrn H. [GKV-SV] betrifft, ob diese Patienten alle, wie vorgesehen, auch eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben: Das ist im Rahmen der PETAL-Studie an dem Punkt nicht vorgesehen gewesen. Es wurde aber bei den Patienten, die in der PETAL-Studie ein ungünstiges Interim-PET aufgewiesen haben, zwischen einer Fortführung der konventionellen Therapie und einer Chemotherapie-Dosis-Eskalation auf das Burkitt-Protokoll randomisiert. Dort hat sich gezeigt, dass das für dieses Patientenkollektiv überhaupt keinen Vorteil gebracht hat.

Frau Sommer (Moderatorin): – Vielen Dank, Herr Dr. Hüttmann. Gibt es ganz konkret zu dieser Folie Fragen? – Frau A. [DKG], bitte.

DKG: Nein, zu dieser Folie konkret nicht. Ich habe es jetzt mit den Patienten, wo es Diskrepanzen im Ergebnis zwischen Interim- und Abschluss-iPET gibt, verstanden. – Es gibt aber Patienten, die nach konventionellen Kriterien PR oder CR hätten, jedoch im iPET dann doch zeigen, dass es keine komplette oder partielle Remission ist. Von welcher Anzahl Patienten sprechen wir hier?

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Das sind – über den Daumen gepeilt – die 18 oder 20 Prozent, die Herr H. [GKV-SV] eben auch angesprochen hat.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe jetzt Wortmeldungen von Herrn Professor Schmitz und Herrn Professor Dührsen. – Herr Professor Schmitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmitz (UKM): Damit kein Missverständnis aufkommt, möchte ich nur folgendes sagen: Wir reden hier ja – das hat Herr Hüttmann auch schon betont – über Patienten, die früh progredient sind. Sie wissen, dass wir insgesamt fast 40 Prozent dieser Patienten hatten. Wir haben bisher keinen kompletten Überblick, was diese Patienten im Detail bekommen haben, weil es unter anderem eine deutsch-französische Studie war. Aber ich kann Ihnen sagen, dass sehr viele Patienten – etwa 40 Prozent dieser Patienten – allogent transplantiert worden sind; einige sicher auch autolog, aber eher wenige; und von dem Rest wissen wir es noch nicht. Wir sind gerade dabei, irgendwie ein Follow-up zu machen. Die Daten werden irgendwann in den nächsten Wochen oder Monaten zur Verfügung stehen. Aber im Moment kann man es umfassend leider noch nicht sagen.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Professor Dührsen, Sie wollten noch etwas dazu sagen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dührsen (UK Essen): Ich wollte das einmal kurz korrigieren: Herr H. [GKV-SV] sagte eben – wenn Sie im zweiten Block [Anm.: auf der Folie] ganz nach rechts gehen –, dass 28 Patienten sowieso für die allogene Stammzelltransplantation infrage kommen würden. Das stimmt nicht! Sondern das sind die Patienten, die in der Abschlussuntersuchung eine *stable disease* oder *progressive disease* haben. Das sind also die 21 [Anm.: auf der Folie] vorne. Und die 21 vorne müssten aufgrund der eben gezeigten Überlebenskurve ergänzt werden um die

sechs Patienten, die am Ende zwar eine CR/PR erreichen, die aber im Interim-PET positiv sind und deren Prognose genauso schlecht ist wie die der Patienten, die nur eine SD/PD erreichen und Interim-PET-positiv sind. Also: Es sind nicht 28 Patienten, sondern es sind nur 21, die wegen Non-Response am Ende der Therapie sowieso infrage kommen.

Eine zweite Sache, auf die ich einmal eingehen möchte, ist: Sie setzen die autologe Transplantation als Standard für die Primärtherapie. Das haben wir in der PETAL-Studie nicht gemacht, weil ich persönlich von den Daten nie überzeugt war. Ich glaube inzwischen gibt es auch gute Daten, die zeigen, dass man vielleicht davon wirklich nicht überzeugt sein kann. Es gibt Analysen aus Frankreich, die zeigen, dass es überhaupt keinen Unterschied gibt. Denn, wenn einer gut anspricht, dann nützt ihm die Konsolidierung durch eine Hochdosistherapie eigentlich überhaupt nichts.

Herr Hüttmann hat es eben schon angedeutet: Das Konzept der Dosisintensivierung haben wir in der PETAL-Studie geprüft, zwar nicht mit einer Hochdosistherapie, sondern mit einer Burkitt-Therapie. Wer das Protokoll kennt, weiß, dass die Patienten auch heftige Wirkungen und Nebenwirkungen haben. Und dabei ist überhaupt nichts herausgekommen. Deswegen möchte ich ein bisschen davor warnen, dass wir alle darüber diskutieren, dass die Hochdosistherapie doch eigentlich die Standardprimärtherapie ist. Das ist sie nicht!

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr H. [GKV-SV], bitte.

GKV-SV: Herr Dührsen, vielen Dank. – Ich habe schon verstanden, was Sie meinen, aber irgendwie ist innerhalb Ihrer Lymphom-Studiengruppe doch ein gewisser Dissens. Denn Herr Schmitz hatte uns ja freundlicherweise dieses BLOOD-Paper zur Verfügung gestellt, wo die AATT-Studie beschrieben wird. Dort haben Sie ein schönes Einleitungskapitel geschrieben.

Ich habe mit der Frage ja schon gerechnet, dass hier der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation infrage gestellt wird. Aber das entspricht nicht dem, was Sie geschrieben haben. Ich glaube, auch Herr Dreger war in dieser Autorengruppe. Sie haben dort – ich verkürze das jetzt – folgerichtig geschrieben, dass CHO(E)P, konsolidiert mit autologer Stammzelltransplantation, eine *preferred option* ist.

Also das klingt für mich nach Therapie der Wahl für jüngere Patienten. Außerdem schreiben Sie, dass die größten Phase II-Studien, die autologe Stammzellentransplantationen in die Erstlinientherapie für jüngere Patienten mit T-Zell-Lymphom integriert haben, von Überlebensraten nach fünf Jahren von 51 Prozent und nach drei Jahren von 48 Prozent berichten. Damit haben Sie selbst den Standard in der AATT-Studie begründet.

Ich finde es jetzt ein bisschen schwierig, da jetzt wieder zurückzurudern und zu sagen: Nein, eigentlich war das ja doch nicht so gemeint, sondern der Standard ist hier nicht genau definiert. Ich finde es auch problematisch zu sagen, dass das B-ALL-Protokoll, was wir nun alle kennen, nun gleichzusetzen ist mit einer Hochdosistherapie mit BEAM und einer autologen Stammzelltransplantation. Ich meine, das sind ja doch unterschiedliche Protokolle. Grundlage unseres Beschlusses war ja nun die AATT-Studie. Und dort haben wir Ihre Bewertung übernommen, dass sechs Zyklen CHOP oder CHOEP mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation den anerkannten therapeutischen Standard darstellen. – Vielen Dank.

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr Professor Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Ich wollte gerne etwas zum Zeitpunkt sagen. Aber ich würde Herrn Schmitz gerne die Gelegenheit geben, direkt darauf zu Antworten. Anschließend würde ich gerne zum Zeitpunkt der Evaluation etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Schmitz (UKM): Ich wollte nur kurz zu Herrn H. [GKV-SV] folgendes sagen – schön, dass Sie das Paper so genau gelesen haben: In dem Paper steht auch, dass der Stellenwert der autologen Transplantation schon angezweifelt wird. Das eben von Herrn Dührsen

zitierte Paper kennen wir natürlich alle, wo klar beschrieben ist – zwar nicht in einer prospektiv randomisierten Studie; die gibt es nämlich nicht zu diesem Thema; das ist auch wichtig, dass man das einmal feststellt; aber in einer großen retrospektiven Analyse –, dass man durchaus Zweifel haben kann, ob alle Patienten, die eine CR/PR erreichen – und so waren ja die Phase II-Studien gestrickt –, eine autologe Transplantation haben sollten und davon profitieren.

Um als letztes noch etwas dazu zu sagen: Wir reden hier ja über ein Interim-PET nach zwei Zyklen. Ich glaube schon, es ist etwas anderes, ob Sie jetzt beispielsweise ein End-of-Therapy-PET oder nach zwei Zyklen ein PET machen und daraus eben Schlüsse ziehen. Ich sagte es schon: Wir haben leider noch keine kompletten Daten. Wir sind dabei, sie zu eruieren. Wir haben keine kompletten Daten, was mit frühprogredienten Patienten passiert. Ich kann Ihnen nur sagen, es sind weniger autolog, aber sehr viele dann am Ende allogon transplantiert worden. Wenn wir die Daten hätten, würde ich Sie Ihnen gerne geben. Wir haben Sie noch nicht. Aber es ist jetzt nicht so als wären diese frühprogredienten Patienten nun diejenigen, die von einer autologen Transplantation profitieren würden. Diese Daten gibt es so nicht.

GKV-SV: Entschuldigung, dass ich mich da wieder einmische. – Das ist aber auch gar nicht das Thema, Herr Schmitz. Die Frühprogredienten können nach unserem Beschlussentwurf doch alle allogon transplantiert werden. Das verwehrt Ihnen ja keiner. Ich meine, es wäre natürlich interessant zu wissen, wie die Daten von denen sind, die frühprogredient sind und allogon transplantiert wurden. Nur, das steht Ihnen doch völlig frei. Das wird durch unseren Beschlussentwurf nicht verhindert. – Entschuldigung, dass ich mich da so unangemeldet eingemischt habe. Aber das war mir jetzt noch einmal wichtig zu wissen. Denn ich glaube, dass die Tragweite unseres Beschlussentwurfs falsch eingeschätzt wird. – Vielen Dank.

Frau Sommer (Moderatorin): Jetzt Herr Professor Wulf und danach Herr Professor Dreger. – Bitte schön, Herr Professor Wulf.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Ich glaube, wir sind gerade an einem ganz wichtigen Punkt angekommen. Das ist der Punkt des Zeitpunkts der Evaluation. Die AATT-Studie hat nach Abschluss der Induktionstherapie nach sechs Kursen CHOEP evaluiert und hat da CR/PR – so wie von Frau A. [DKG] angesprochen – betrachtet. Wir müssen aber berücksichtigen, dass zu diesem Zeitpunkt, wo wir CR und PR betrachtet haben, schon 25 von 100 Patienten, also ein Viertel der Patienten, einen Progress gehabt haben und im weiteren Verlauf eine schlechte Prognose hatten.

Diese Patienten können wir jetzt mit dem PET nach zwei Kursen schon eher erkennen. Und das macht das Delta aus. Das Delta, was Frau A. [DKG] angesprochen hat, ist ja das Delta zwischen einer Evaluation nach sechs Kursen CHOEP und nach zwei Kursen CHOEP. Und da ist die Hazard Ratio, wie es Herr Hüttmann und Herr Dührsen im PETAL herausgearbeitet haben, in dem Sinne ausgesprochen hoch, dass das frühe Interim-PET die dann später progredienten Patienten erkennen kann. Also das ist ein ganz wichtiger Punkt. Die Patienten, die ansonsten unter einer konventionellen Therapie progredient werden, können wir früh erkennen und hoffentlich dann mit der allogenen Transplantation einer besseren Therapie zuführen. Das ist der große Punkt, den wir heute diskutieren. Das heißt, dass wir nicht mehr ein Viertel der Patienten so früh verlieren, wie wir bisher verloren haben.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke schön. – Herr Professor Dreger, anschließend Herr Professor Dührsen.

Herr Prof. Dr. Dreger (UK Heidelberg): Dem will ich mich anschließen. – Das Problem ist ja bei diesen Patienten, wenn sie erst einmal progredient sind und schon zwei Zyklen Therapie hinter sich haben, dann fängt man sie häufig nicht mehr ein, weder mit einer Salvage-Therapie noch mit einer allogenen Transplantation im Progress. Diese Patienten verschlechtern sich enorm

schnell und haben, wenn man das nicht berücksichtigt, dann entsprechend auch hohe Risiken bei der Transplantation.

Der Sinn oder der Witz dieses aktuellen Studienvorschlages wäre ja, die sozusagen trotzdem Totgeweihten zu einem Zeitpunkt zu erkennen, wo diese Verschlechterung oder diese Refraktärität noch nicht in der Weise eingetreten ist, dass die allogene Transplantation nicht mehr erfolgversprechend möglich ist. Das ist der Witz dieses Konzeptes. Und das setzt natürlich voraus, dass man die metabolische Nicht-Remission nach zwei Zyklen dann auch entsprechend als ungünstigen prognostischen Faktor aufweist.

Noch eine kurze Bemerkung zur Diskussion eben: autologe Transplantation als Standard ja oder nein. Das war natürlich damals, als das Studienkonzept für die AATT-Studie formuliert wurde, die Rationale. Aber das ist über zehn Jahr her. Mittlerweile haben wir die eben schon zitierten Daten aus überwiegend retrospektiven Analysen. Aber das andere hat auch keinen höheren wissenschaftlichen Evidenzwert. Für das Gegenteil wissen wir, dass aus den Daten, die wir kennen, der Vorteil für die autologe Transplantation nicht wirklich gezeigt werden kann. Deswegen denke ich, dass das, was man vor zwölf Jahren, als man das Studienprotokoll formuliert hatte und es natürlich auch im BLOOD-Paper als Intro gebracht hat, jetzt nicht mehr so belastbar ist, wie es damals schien.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke. – Herr Professor Dührsen, bitte.

Herr Prof. Dr. Dührsen (UK Essen): Ich wollte noch einmal auf Herrn H. [GKV-SV] eingehen. – Er sagte eben, es bliebe uns unbenommen, die Leute mit früher Progression dann doch allogenen zu transplantieren. Ich glaube, das ist genau das, was wir machen. Wir haben hier ja eine Methode identifiziert, mit der man frühe Progressionen durch das Interim-PET ganz früh nachweisen kann. Ich glaube, die Überlebensquoten, die Herr Hüttmann gezeigt hat, könnten nicht in Anführungszeichen „schöner“ sein. Die einen fallen steil ab, die anderen haben irgendwo ein Plato.

Das heißt, wenn du Interim-PET-positiv bist – egal, wie es weitergeht –, dann ist das Leben für dich kurz. Das ist ein Marker für frühe Progression, wenn man sich darauf einrichten könnte. – Ich weiß nicht wie Herr H. [GKV-SV] sonst frühe Progression definiert. – Wenn man sich darauf einigen könnte, dann könnten diese Interim-PET-positiven als früher Progressionsmarker verwendet werden. Ich glaube, dann wären wir uns alle sehr einig.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Ich habe das Gefühl, dass es mehr um die Frage der Leistungserbringung der PET in dem frühen Stadium geht, als um die Stammzelltransplantation. – Herr H. [GKV-SV], bitte schön.

GKV-SV: Die Frage war ja eben, ob man mit PET nach zwei Zyklen den Progress früher erkennt als mit konventionellem Staging. Ich meine, bei manchen Patienten kann man die Lymphome auch klinisch ertasten. Das heißt, wir bräuchten dann Daten, die zeigen, dass es tatsächlich einen relevanten Anteil von Patientinnen und Patienten gibt, bei denen man nach zwei Zyklen den Progress nicht erkennt, wo man also annimmt, die gehen in Richtung PR/CR und wo im Laufe der nächsten vier Zyklen – wenn ich das so sagen darf – dann erst aufgrund der konventionellen Bildgebung oder der klinischen Bildgebung offensichtlich wird, dass diese Patientinnen und Patienten progredient sind.

Es ergibt sich noch eine zweite Frage: Die Argumentation war ja so, dass man sagt, wir können die Lymphome gegebenenfalls früher erkennen und damit wird die Prognose für eine allogene Stammzelltransplantation besser. Das ist auch wieder eine ganz andere Frage. Also wir wissen beispielsweise, dass es bei vielen Lymphomen, wenn ein Rezidiv frühzeitig erkannt wird, beispielsweise durch PET oder so, überhaupt keinen Überlebensvorteil bringt. Deshalb ist das teilweise sogar aus den Leitlinien gestrichen worden, dass man ständig CT-Untersuchungen macht, um möglichst frühzeitig das Rezidiv zu erkennen, sondern, dass es wahrscheinlich eher

von der Biologie des Lymphoms abhängt. Und die ändert sich ja nun nicht dadurch, ob ich nun das ein bisschen früher oder später erkenne.

Das heißt also: Es sind zwei Hypothesen auf einmal, die Sie da machen. Die erste Hypothese ist, dass ich einen großen Teil der Patienten, die nicht progredient sind, nicht schon nach zwei Zyklen erkenne, sondern nur mit Hilfe des Interim-PET. Und die zweite Hypothese, die Sie dann aufstellen, ist, dass dadurch, dass ich die ein bisschen früher erkenne, es wiederum zur Folge hat, dass Hypothese eins richtig ist. Also, wenn Hypothese eins – ich erkenne es früher – richtig ist, wäre Hypothese zwei, dass dadurch das Ergebnis mit der allogenen Stammzelltransplantation besser wird. Das ist in meinen Augen zwar so möglich, aber Sie müssten dazu noch Daten vorlegen, die genau das belegen können. – Vielen Dank.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Professor Wulf, dann Herr Dr. Hüttmann. – Herr Professor Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Ich glaube zu der ersten Hypothese, die Herr H. [GKV-SV] aufgeworfen hat, wird sicherlich gleich Herr Dührsen oder Herr Hüttmann etwas sagen. – Denn es ist ja aus den Daten relativ klar erkennbar, dass die Patienten, die iPET-positiv waren, eine schlechtere Prognose hatten. Also das iPET-Ergebnis übertrifft bei weitem das Ergebnis einer CR/PR oder Stadienevaluation nach Ende von sechs Kursen CHOEP. Das ist ja nicht alleine in dieser Studie von Herrn Hüttmann und Herrn Dührsen der Fall, sondern es gibt insgesamt – wenn ich es richtig weiß – elf PET-Studien, von denen sicherlich die französisch-dänische Kooperation von Frau Cottreau die aussagekräftigste ist, die etwas zum PET bei T-NHL sagen und das sehr, sehr exakt bestätigen. Das ist zwar eine gewisse Hypothese, weil wir diese Daten korrelieren können und müssen. Aber, ich finde, das ist fast ein Faktum.

Zur zweiten Hypothese: Es ist natürlich absolut richtig, Herr H. [GKV-SV], dass es nicht einfach zu begründen ist, weshalb die allogene Transplantation gegen die T-Zell-Lymphome so besonders effektiv ist. Aber auch da können wir auf die AATT-Studie rekurrieren, die, glaube ich, in der letzten Abbildung zeigt, wie die Prognose der Patienten nach Erreichen der allogenen Transplantation ist. Dort ist in dem Allo-Arm kein einziger Patient, der rezidiert, während die autologen Patienten zu ungefähr 40 Prozent – wenn ich es richtig im Kopf habe – rezidiert sind.

Das entspricht auch dem, was wir aus den Rezidivanalysen wissen. Nämlich, wenn ein Patient die Transplantation und ihre Erscheinungen erfolgreich passiert hat, dann tritt kein Rezidiv auf. Wie das molekular zu begründen ist, Herr H. [GKV-SV], kann ich Ihnen im Augenblick auch nicht sagen. Es wird aber sehr stark daran gearbeitet. Aber, wenn wir extrapolieren müssen, dann können wir das tun und aus diesen Rezidiv-beziehungsweise AATT-Daten extrapolieren, dass da eine besondere biologisch wirksame Kraft der allogenen Transplantation besteht. – Letztendlich geht es darum, das Schicksal dieser Patienten deutlich zu verbessern. Wir haben hier die Hypothese, dass wir es entscheidend verbessern können.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke. – Jetzt Herr Dr. Hüttmann, bitte.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Herr Professor Wulf hat jetzt zum Teil schon darauf geantwortet. – Ich glaube wirklich, dass die Datenlage zur Aussagekraft, die die Interim-PETs bei diesen Entitäten hat, recht eindeutig ist. Also, da muss ich auch Herrn H. [GKV-SV] insofern widersprechen. Es gibt da wenig Zweifel.

Zum zweiten Punkt: Herr H. [GKV-SV] sagt natürlich zu Recht, dass eine Eskalation der konventionellen Chemotherapie keinen Wert hat, ob Sie nun das Burkitt-Protokoll nehmen, ob Sie eine autologe Transplantation oder was auch immer nehmen. Nur, wir haben hier ja ein Therapieverfahren an der Hand, was ein anderes Prinzip prüft. Das ist das Prinzip der immunologischen Wirksamkeit der allogenen Transplantation.

Herr H. [GKV-SV], natürlich haben Sie recht. Keiner kann Ihnen sagen, ob das zu so einem frühen Zeitpunkt besser ist. Aber das ist ja gerade die Fragestellung der von uns angedachten Studie: Ist eine Umstellung des Therapiekonzeptes und nicht nur der Medikamente, der zytotoxischen Medikamente, tatsächlich in der Lage, hier für die Patienten eine Verbesserung herbeizuführen. Das ist die Kernfragestellung der Studie, und die können wir natürlich erst beantworten, wenn die Studie gelaufen ist.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Bestehen noch Anmerkungen, Fragen zu dem Gesagten? – Herr H. [GKV-SV], bitte.

GKV-SV: Können Sie uns denn genau sagen, Herr Hüttmann – das ist jetzt wieder eine andere Baustelle; Sie sind auch nicht unbedingt auf meine Fragen eingegangen –, ob es wirklich so ist, dass die Patientinnen und Patienten, die morphologisch eine PR oder CR erreichen, wirklich genauso schlecht laufen wie das Gesamtkollektiv, was Sie uns eben gezeigt haben? Ich habe auch nie bezweifelt, dass das Interim-PET prognostisch relevant ist; da müssen Sie mich falsch verstanden haben.

Die Frage ist ja im Hinblick auf unseren Beschlussentwurf noch einmal, ob diese sechs Patientinnen und Patienten, die tatsächlich am Ende eine CR/PR hatten – unabhängig davon, ob sie autolog transplantiert wurden oder nicht –, genauso schlecht gelaufen sind wie das Gesamtkollektiv, also die Patientinnen und Patienten, wo man auch schon morphologisch oder klinisch sah, dass sie progredient sind und keine CR beziehungsweise PR erreicht haben. Haben Sie das einmal untersucht? Ich meine, mit sechs Patientinnen und Patienten ist natürlich die Aussagekraft sehr niedrig, das ist mir auch klar, und man wird statistisch überhaupt nichts beweisen können. Aber es wäre zumindest ein kleiner Hinweis. – Danke schön.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Ich antworte direkt darauf. – Die sechs Patienten, die eine CR oder PR erreicht haben, die tauchen in der Überlebenskurve auf, die ich eben gezeigt habe. Alle diese Patienten hatten sowohl vom PSF als auch vom Overall-Survival her eine grotten-schlechte Prognose.

Diese sechs Patienten verstecken sich auch in der Kurve, die eben so rasant und steil nach unten geht. Das heißt: Alle, die eine CR oder PR am Ende der Chemotherapie erreicht haben, aber ein positives Interim-PET haben, haben lang- oder mittelfristig nicht überlebt.

GKV-SV: Entschuldigen Sie, dass ich direkt wieder darauf antworte, aber ich würde das gerne noch einmal gerne differenziert dargestellt haben wollen. – Sie sagen, sie verstecken sich dort in der Kurve, aber die Patientinnen und Patienten waren auch nicht alle tot; da waren ja auch Zensierungsstriche, Herr Hüttmann, sodass es nicht unbedingt heißt, dass die alle jetzt innerhalb kürzester Zeit verstorben sein müssen.

Herr Prof. Dr. Dührsen (UK Essen): Ich kann dazu vielleicht etwas sagen. – Herr Hüttmann vielleicht können Sie noch einmal die Überlebenskurven zeigen. – Ich habe es mir gestern Abend noch einmal in meiner eigenen Datenbankdokumentation angeschaut. Und es gibt tatsächlich einen Zensierungsstrich – das ist auch ein CR-Patient –, der ist aber einer von fünf mit CR oder PR, und der liegt bei ungefähr zwei Jahren. Alle anderen sind nicht mehr vorhanden.

(Folie mit Überlebenskurven wird noch einmal geteilt.)

Man sieht auf der Overall-Survival-Kurve, kurz bevor sie abfällt, einen Zensierungsstrich. Das ist tatsächlich ein CR-Patient, einer von insgesamt sechs CR/PR-Patienten. Bei den anderen sieht es schlechter aus.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe jetzt Wortmeldungen von Herrn Professor Dreger und Herrn Professor Wulf. – Ich möchte, bevor ich Sie aufrufe, gleich noch einmal Herrn Professor Wörmann begrüßen, der jetzt noch nachträglich dazugekommen ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): – Vielen Dank.

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (UK Heidelberg): Ich möchte noch einmal auf den Punkt eingehen, den Herr H. [GKV-SV] eben schon nachgefragt hatte: Das wären die Patienten, die zwar zum Ende ein Interim-PET CR/PR erwerben und ein klinisches Ansprechen gezeigt haben, die dann aber im Verlauf, zum Abschluss-Staging schon wieder progredient waren. Das wären die Patienten, um die es hier besonders geht, von denen wir hoffen, dass wir sie mit einer frühzeitigen allogenen Intervention davor bewahren können, zu dem Zeitpunkt schon wieder progredient zu sein. Wo gibt es solche Patienten und wenn ja, wie viele? Können Sie das sagen, Herr Hüttmann oder Herr Dührsen?

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Vielleicht drängele ich mich vor, wenn Sie so direkt fragen, Herr Dreger: Hier ist die Zeit ab Interim-PET gezeigt. Und was Sie hier sehen, sind einzelne Patienten, die in dieser Phase – das werden, wenn man die CHOP-Therapie fortsetzt, vielleicht drei Monate sein – ein PFS-Event erleiden.

Herr Prof. Dr. Dreger (UK Heidelberg): Ansonsten aber können Sie das jetzt nicht zeigen, wie viele Patienten das auf so einer steilen Kurve umfasst?

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Ich kann Ihnen aus dem Kopf die exakte Zahl jetzt im Moment nicht sagen. – Ich weiß nicht, Herr Dührsen, ob Sie die parat haben?

Herr Prof. Dr. Dührsen (UK Essen): Das müsste ich jetzt eben einmal suchen. Aber das wird eine Weile dauern.

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr Professor Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Während noch nach den exakten Zahlen gesucht wird, mache ich weiter. – Die Kurven in der PETAL-Studie sind ja sehr verlässlich repräsentativ für das, was wir in anderen T-Zell-Lymphom-Studien in der Primärtherapie auch sehen. Also die AATT oder ACT-2 haben am Anfang sehr ähnliche Verläufe. Wenn wir jetzt hier erkennen, dass es nach meiner Kenntnis 22 von 76 Patienten waren, die ein negatives Ergebnis oder ein positives iPET hatten und von denen tatsächlich nur einer langfristig überlebt, ist das aus meiner Sicht eigentlich ein relativ dramatisches Ergebnis.

Wenn uns hier die Möglichkeit gegeben wird, früh zu intervenieren, dann ist der Faktor Zeit, wie gesagt, sehr wichtig. Die Patienten sollten gar nicht erst in Situationen kommen, nach sechs Kursen keine PR oder CR erreicht zu haben.

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr Professor Dührsen, bitte.

Herr Prof. Dr. Dührsen (UK Essen): Ich habe gerade meine Excel-Tabelle gefunden. – Also von den Interim-PET-positiven, waren es 16 Patienten, also das sind die, wo die Überlebenskurve so schnell abfällt. Von denen haben sieben das Abschluss-Staging überhaupt nicht erreicht, weil vorher etwas passiert war. Das ist dieser steile Abfall zu Anfang, sodass man praktisch den Patienten und dem Erkrankungsverlauf hinterherläuft und gar nicht mehr nach sechs Zyklen das Abschluss-Staging machen kann, weil sie dort gar nicht ankommen. Also sieben von 16; das war in dieser Studie sehr hoch. Aber sie sind auch alle Interim-PET-positiv, das heißt, das ist eine Negativselektion der Patienten.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Ich habe die Bitte an Herrn Dr. Hüttmann: Könnten Sie uns die Folien, die Sie uns gezeigt haben, zur Verfügung stellen? Das wäre sehr nett. – Jetzt hat sich Herr Professor Wulf gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Weil wir über die Dynamik während der Diagnostik begleitend zur Induktionstherapie gesprochen haben: Wenn man das in verschiedenen Studien miteinander vergleicht, also AATT beispielsweise, wo ein Viertel der Patienten in der Primärtherapie progredient waren, oder auch PETAL und ACT-2, wenn man also diese Studien zusammenfasst, sieht man, dass ohne PET-Ergebnis ungefähr 3,5 Prozent der Patienten pro Monat in der ersten Therapiephase progredient sind. Wenn man das iPET-Ergebnis berücksichtigt, dann verdoppelt sich das auf 6,5 Prozent. Das heißt, pro Monat, wo wir eine alternative Therapie nicht erreichen, beispielsweise die allogene Transplantation, sind diese Patienten progredient und mit dem Progress in aller Regel dann leider auch mit einer negativen Prognose behaftet.

Also ich glaube, der Faktor Zeit und das frühe Vorziehen einer alternativen Therapie wie der allogenen Transplantation ist sehr wichtig. Deswegen ist es der große Benefit, den das iPET hat, wenn es uns früh diese Prognose voraussagt.

Frau Sommer (Moderatorin): – Frau A. [DKG], bitte.

DKG: Ich würde für mich gerne noch einmal etwas zusammenfassen: Wir haben eigentlich zwei Punkte, die ich als Problemfelder identifiziert habe. Einmal ist es die Bestimmung des Remissionsstatus, nicht nur mit konventionellen Kriterien, sondern anhand des iPET. Und andererseits ist es die Entscheidung für eine allogene beziehungsweise autologe Therapie bereits nach zwei Zyklen.

Die Evidenzlage, die wir im momentan haben, auch anhand der AATT-Studie, gibt das ja nicht her. Das sind momentan auch Studienhypothesen, sodass man diesen Hypothesen beziehungsweise diesen Studienvorhaben ein Potenzial bescheinigen könnte, indem der G-BA sagt: Diese Felder „Indikationseinsatzgebiete der allogenen Stammzelltherapie“ besitzen das Potenzial einer Behandlungsalternative.

Um auch diese Frage sachgerecht beantworten zu können und als G-BA agieren zu können, müssten wir wissen, inwieweit diese Studie, die Sie vorhaben, schon klar umrissene Zeithorizonte hat. Also: Könnten Sie uns sagen, ob die Finanzierung schon gesichert ist; wie Sie sich das vorstellen, wann die Studie an den Start gehen könnte und die Genehmigung eingeholt werden könnte; also ist das alles schon so weit? Können Sie uns etwas zur Studienplanung konkret sagen?

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Dr. Hüttmann wollte etwas sagen?

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Ja. – Die Studienplanung ist insofern noch nicht zeitlich exakt zu umreißen, weil eines der wichtigen Probleme, die wir identifiziert haben, ist, ob das eine Leistung der Krankenkassen sein kann, in dieser Situation allogene zu transplantieren oder nicht. Dazu sind wir jetzt gerade im Klärungsgespräch. Das heißt, das ganze ist nur machbar, wenn es tatsächlich diese Möglichkeit gibt. Daher ist das konkrete Protokoll noch nicht abgefasst worden. Und es gibt auch noch keine Finanzierung. Das heißt: Es ist noch nicht bei einer der infrage kommenden Organisationen eingereicht worden.

Wenn man realistisch und ehrlich ist, dann kann man hoffen, dass in der ersten Hälfte des Jahres ein Protokoll geschrieben ist und zur Begutachtung eingereicht wird. Wie lange das dann dauert, hängt natürlich auch ein bisschen von der Organisation ab. Aber es ist nicht realistisch, dass man in diesem Jahr an den Start gehen wird. Man wäre froh, wenn es im frühen nächsten Jahr passiert. Das wäre schon sehr schnell und sehr zügig.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Professor Wulf und den GKV-SV. – Herr Professor Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Zur konkreten Planung kann ich jetzt wenig hinzufügen. Es ist genauso, wie es Herr Hüttmann gesagt hat. Aber es gibt einen hohen Impetus, das zu tun, weil

wir die Prognosen der Patienten verbessern wollen. Zwischen Herrn Hüttmann und mir, zwischen Essen und Göttingen, und aber auch der GLA und der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation gibt es einen Konsens für dieses Vorhaben, wenn es durch Sie ermöglicht wird, um es dann auch zügig umzusetzen.

Frau Sommer (Moderatorin): – GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Wir haben ein echtes Problem, das uns der Gesetzgeber aufgegeben hat. Ich bin ja immer für klinische Studien – super, machen Sie die klinische Studie. Ich hätte damit auch gar kein Problem, wenn dann die GKV die allogene Stammzelltransplantation bezahlen müsste. Nur, ein solcher Beschluss, wie Ihnen eben mitgeteilt wurde, ist ja leider nicht möglich. Das heißt, wir haben entweder nur die Möglichkeit, das dann auch gleich für die Versorgung freizugeben, oder wir können es gar nicht freigeben. Das ist ja das ganze Dilemma, vor dem wir stehen und das für uns nicht auflösbar ist.

Deshalb, jetzt noch einmal rein theoretisch; ich will da überhaupt nichts präjudizieren: Wenn wir jetzt sagen, wir machen irgendeine Modifikation in unserem Beschlussentwurf, der auf das Interim-PET abhebt, dann sehe ich da zwei Probleme. Erstens müssten wir dann auch zumindest sehr gute Argumente haben, dass wir sagen würden: Ja, diese Patienten, die früh progredient sind – warum auch immer, ob nun mit PET oder konventionell –, scheinen ja doch von einer allogenen Stammzelltransplantation zu profitieren. Das heißt, dann müssten wir doch auf jeden Fall das Angebot von Herrn Schmitz annehmen und einmal schauen, wie denn die rasch progredienten Patienten in der AATT-Studie gelaufen sind und ob ein relevanter Anteil tatsächlich von allogener Stammzelltransplantation profitiert hat. Denn sonst würden wir ja in der Versorgung diese Patienten einer hochbelastenden und auch sehr toxischen Therapie aussetzen, ohne dass sie eine Chance hätten, davon zu profitieren.

Das zweite Problem ist – und da mache ich mir mindestens genauso große Sorgen: Sie werden das an der Uniklinik in Essen wahrscheinlich referenzmäßig untersucht haben und sich genau das Ausgangs-PET, das Interim-PET angeschaut haben. Sie hatten das ja auch sehr schön in dieser Übersichtsarbeit oder in dieser Publikation von Frau Schmitz beschrieben, was Sie da alles ausgewertet haben. Wenn wir jetzt dieses Interim-PET zum neuen Standard erklären, bezweifle ich, dass das auch in der Versorgung genauso funktioniert. Für wie realistisch halten Sie es denn, dass tatsächlich mit dieser Sorgfalt, wie Sie das an der Uniklinik in Essen gemacht haben, dann auch in der Versorgung – ich rede jetzt von nichtuniversitären Einrichtungen, niedergelassenen Nuklearmedizinern – eine solche hochdiffizile Auswertung gemacht wird? Und laufen wir nicht Gefahr, dass wir hier enorme Versorgungsdefizite bekommen, weil das eben so nicht gewährleistet werden kann? Wie gesagt: Ich will nichts präjudizieren. Ich wollte nur einfach einmal das Schlaglicht darauf werfen, was denn passieren würde, wenn wir das jetzt einfach Ihrem Vorschlag folgend so für alle freigeben müssten.

Herr Prof. Dr. Dührsen (UK Essen): Dazu kann ich vielleicht etwas sagen. – Wir hatten in der PETAL-Studie 28 nuklearmedizinische Zentren, die weiß Gott nicht alle akademisch waren; zum Teil waren es auch Praxen. Wir haben dann am Ende der Studie zehn Prozent der Interim- und Ausgangs-PETs von Leuten nachbefunden lassen, die sich auf die Fahne geschrieben hatten: Ich kann das besonders gut. Die Diskrepanz war minimal, das waren zwei, drei Prozent Unterschied; die Konkordanz war irgendwo bei 97 Prozent; das steht in einem unser Paper genau drin; also eine sehr hohe Konkordanz. Es ist auch leicht, Herr H. [GKV-SV], Sie brauchen noch nicht einmal etwas von PETs verstehen; Sie müssen nur zwei Zahlen miteinander vergleichen können. Also das könnten wahrscheinlich sogar wir. Es ist nicht furchtbar kompliziert.

Das andere, was ich noch einmal sagen möchte, ist: Sie zielen immer auf die progredienten Patienten ab. Ich glaube, der Reiz von der Interim-PET ist, dass Sie die Progredienz zu einem Zeitpunkt erkennen, wo es den Patienten gut geht und wo sie noch nicht durch ihren Tumor aus dem Leim gehen. Das ist eigentlich der Hintergrund, weswegen wir das jetzt machen wollen, und zwar frühzeitig – nach wenig Chemotherapie, wenig Morbidität – das zu

erkennen, um dann die allogene Stammzelltransplantation, die ja natürlich eine Riesenbelastung ist, bei einem guten Patienten einzusetzen.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke. – Herr Dr. Hüttmann und anschließend Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Hüttmann, bitte.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Das hat sich mit der Stellungnahme von Herrn Dührsen überschritten.

Frau Sommer (Moderatorin): – Dann Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal Entschuldigung, dass ich so spät kam; der G-BA ist aber wirklich sehr fleißig im Moment, auch in anderen Veranstaltungen.

Der Punkt, der für uns wichtig ist, Herr H. [GKV-SV], ist, wenn Sie das– ich verstehe zwar nicht „präjudizieren“–, so vorschlagen, dann empfinde ich das als einen sehr konstruktiven Vorschlag, weil es für uns die Chance geben würde, mit zwei Hausaufgaben aus dieser Anhörung herauszugehen.

Die erste Hausaufgabe wäre, Ihnen noch einmal schriftlich darzulegen, dass wir in der Tat den Patienten mit der sehr ungünstigen Prognose durch eine allogene Stammzelltransplantation diese Prognose verbessern. Das ist eine Frage, die wir so sicher prospektiv nicht randomisiert beantworten können. Aber, wenn es akzeptabel wäre, dies anhand der vorliegenden Studiendaten Ihnen zu dokumentieren, dann glaube ich, könnten wir das gut leisten.

Der zweite Punkt wäre genauso relevant, nämlich das, was Herr Dührsen gerade zusammengefasst hatte: die hohe Qualität der PET-Beurteilung in diesem spezifischen Kontext, der nicht ganz so komplex ist wie bei manchen anderen Fragestellungen unter Verlauf. Wenn wir das ebenfalls als zusätzliche Stellungnahme dem G-BA zukommen lassen würden, dann könnten wir damit, glaube ich, zum jetzigen Zeitpunkt gut leben, wenn das eine Art Konsens ist und wir damit eine Aufgabe verbinden würden.

GKV-SV: Wenn Sie schon so freundlich sind, uns zusätzliche Unterlagen zuzuschicken, dann wäre es auch schön, wenn Sie uns vielleicht dann noch näher aufklären, was mit diesen sechs Patientinnen und Patienten war, wo das Ergebnis von der konventionellen Bildgebung und der PET-Bildgebung diskordant war. Ich meine sechs lassen natürlich keine statistische Auswertung zu, aber es gibt ja vielleicht einen kleinen Anhaltspunkt dafür, wie die verlaufen und vielleicht auch dann im Vergleich zu den anderen, die eben keine CR/PR unter konventionellen Kriterien erreicht haben.

Das war eigentlich auch das, was wir uns erhofft hatten, von Ihnen heute vorgelegt zu bekommen, was möglicherweise aufgrund der Kürze der Zeit nicht möglich war. Aber vielleicht könnten Sie das ja noch nachholen. – Danke schön.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke. – Herr Professor Wörmann, Sie möchten noch etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, als Antwort dazu: Ich glaube, es ist sehr deutlich geworden, in dem, was auch durch die geballte Masse, was wir an Lymphologen hier aufbieten, dargestellt wurde, dass es für uns schon ein schwieriges Thema ist und wir es in der Tat als sehr, sehr schwieriger erleben würden, wenn in den Beschlüssen, die Sie planen, die allogene Stammzelltransplantation bei dieser Gruppe von Patienten ausgeschlossen wäre. Das macht es eben kompliziert. Deswegen verbeißen wir uns da ein bisschen. Aber ich glaube, dass wir für unsere Hartnäckigkeit gute Argumente haben.

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr Professor Schmitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmitz (UKM): Mit den Hausaufgaben kann ich auch leben. – Konkret ist es so, dass wir sowohl in Frankreich als auch in Deutschland ein Follow-up machen. Ich meine, es sind ja einige Kollegen hier, die auch an der AATT-Studie teilgenommen haben. Ich denke, wenn es so einen Beschluss gäbe, könnten wir damit vielleicht die Dinge auch eher ein bisschen beschleunigen. Ein Teil der Patienten – mehr als die Hälfte – ist in Frankreich in die Studie eingebracht worden. Aber ich stehe mit dem Kollegen, der in Frankreich gewesen ist, in engem Kontakt.

Ich würde einmal so sagen: Ich denke schon, dass man in sechs bis acht Wochen damit rechnen kann, dass wir die Rohdaten haben und wir Ihnen dann einen Zwischenbericht leisten können, ohne jetzt die Dinge wirklich zu überdehnen; soweit sind wir, glaube ich. Dann wäre zumindest der erste Teil dessen, was Herr H. [GKV-SV] sich gewünscht hat, erfüllt.

Zu dem Rest hat Herr Dührsen, glaube ich, schon das Richtige gesagt. Wenn ich in Hamburg beispielsweise PET-CTs aus der Uniklinik oder aus der Niederlassung sehe, habe ich nicht den Eindruck, dass bei den Lymphompatienten große Unterschiede existieren.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Ihr Angebot würden wir gerne annehmen. Wenn Sie so schnell wie möglich, wie Sie gesagt haben in sechs bis acht Wochen, die Rohdaten und einen Zwischenbericht uns zukommen lassen könnten, dann wäre das auf jeden Fall hilfreich. Wie wir jetzt weiter vorgehen, müssten wir anschließend intern noch klären. – Die DKG hat sich gemeldet, bitte.

DKG: Wie wir vorgehen, müssen wir jetzt natürlich intern besprechen. Das wird auch von den Daten und Informationen abhängen, die Sie uns dann noch einmal vorlegen. – Ich habe aber trotzdem noch einmal eine Frage, ohne Präjudizwirkung natürlich, weil nichts abgesprochen ist: Sie wissen vielleicht, dass der G-BA eine Stammzelltransplantationsstudie zum multiplen Myelom auf den Weg gebracht hat. Es ist so, wenn der G-BA für ein bestimmtes Indikationsgebiet – wie ich es vorhin versucht habe, ein bisschen zu definieren – ein Potenzial bescheinigt, muss er eigentlich selber mit einer Erprobungsstudie in die Erprobung gehen. Es sei denn, es gibt eine konkrete Studie, die auch Daten liefern kann, vielleicht auch ein konkretes Studienvorhaben, so lange es schon richtige Züge angenommen hat und belastbare Eckpunkte vorliegen.

Könnten Sie sich vorstellen – wie gesagt, ohne Präjudizwirkung, weil es jetzt nicht in der AG abgesprochen werden konnte –, dass der G-BA diese Studie auf den Weg bringt? Oder würden Sie sagen, dass das eher im Interesse wäre, dass es die Community selber macht?

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe den GKV-SV, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Wulf. – GKV-SV, wollen wir auf die Frage von der DKG erst einmal konkret antworten lassen?

GKV-SV: Ich hatte exakt dieselbe Frage, die Frau A. [DKG] eben gestellt hat, weil die Frage sich aufdrängt. Ich würde aber noch hinzufügen – ich habe mich ja zurückgehalten in dieser Diskussion –, dass das mit der Präjudizwirkung, die es nicht hat, ganz wichtig ist, noch einmal zu betonen. Also ich muss das hier noch einmal sacken lassen, was hier vorgetragen wurde. Ein gewisses Restunwohlsein, das will ich auch nicht verhehlen, ist einfach da, wenn man das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bescheinigt. Denn, wenn der G-BA auf dieser Datenlage das tut, dann hat dies auch für künftige Potenzialbewertungen gegebenenfalls eine Präjudizwirkung. Ich bitte einfach um Ihr Verständnis, dass alle Dinge, die Sie vorgetragen haben und die belegen, dass es darauf einen sehr relevanten klinischen Blick gibt, eben durch Daten nur begrenzt den Weg findet.

Damit müssen wir umgehen, das werden wir schaffen. Von daher ist es gut, dass Sie diese Hausaufgabe annehmen und uns noch weitere Unterlagen zur Verfügung stellen, die uns das

erleichtern, so einen Potenzialbeschluss zu fassen, der dann – wie gesagt – auch einen relevanten Versorgungsimpact hat. Wir würden das dann tatsächlich als Leistung freigeben, eine allogene Stammzelltransplantation durchzuführen, sobald nach zwei Zyklen im iPET ein positiver Befund ist. Das muss uns allen klar sein, dass das wahrscheinlich eigentlich die Hauptwirkung des Beschlusses ist.

Frau Sommer (Moderatorin): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, uns sind Ihre Schwierigkeiten sehr bewusst. Gegen rein medizinisches Unwohlsein können wir Ihnen helfen. Aber hier ist es ein tieferes Unwohlsein, bei dem wir Ihnen hier wahrscheinlich nicht so schnell helfen können. Aber Sie dürfen sich gerne melden.

Aber einen Teil der Linderung, die wir außerhalb des medikamentösen Bereiches Ihnen vielleicht zukommen lassen würden, ist: Wir haben für uns intensiv diskutiert, ob eine Erprobungsrichtlinie vielleicht das wäre, was wir bei Ihnen beantragen sollten.

Nun haben wir über die letzten vier, fünf Jahre die Myelom-Leitlinie begleitet und auch den Entstehungsprozess bis zur erfolgreichen Ausschreibung im letzten Jahr. Beim Myelom ist, glaube ich, die Situation deswegen deutlich anders, weil es uns leichter fällt zu randomisieren, weil auch die Patienten, die wir nicht allogene transplantieren, eine gute therapeutische Alternative mit inzwischen sechs zugelassenen Präparaten haben – es wird jetzt gerade Blenrep diskutiert –, jeweils auch mit Präparaten, bei denen es, ich glaube, in drei von vier Anhörungen beim G-BA einen Überlebensvorteil gegenüber der bisherigen Standardtherapie gab. Dann auch die allogene Stammzelltransplantation anzubieten, fällt leichter, weil auch der Patient, der nicht dafür randomisiert wird, dem leichter zustimmen könnte. Also, wenn es auf eine Randomisierung hinausläuft, ist es bei T-NHL schwieriger.

Hinzu kommt, dass wir glauben, dass das statistische Korrelat schwierig ist, weil die Gruppe der Patienten, die hierfür infrage kommt, deutlich kleiner ist. Das heißt, es wäre wahrscheinlich nicht etwas, was wir in Deutschland alleine machen könnten. Das wiederum, glaube ich, würde Ihnen schwerfallen, sich hier in einem internationalen Kontext einzubringen. Das haben wir durchaus überlegt, und wir würden das grundsätzlich ganz, ganz gerne, glaube ich, aufnehmen. Ich persönlich bin aber nicht sehr realistisch, dass das wirklich die statistische Power bekommen könnte, die wir erwarten.

Dazu kommt noch hauptsächlich, dass es hier um einen deutlich aggressiveren Verlauf der Krankheiten geht, als es beim Myelom der Fall ist. Und es fällt schwer, uns hier eine wirklich gute Randomisierung alleine in Deutschland vorzustellen. Das macht es für Sie jetzt nicht einfacher, das ist mir auch klar, weil der Druck größer ist. – Wenn das gesamte Konstrukt dieser Studie, in einer Erprobungsrichtlinie hineinkommen würde, dann wäre es noch etwas anderes. Das wäre allerdings ein deutlich dickeres Brett.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke. – Herr Professor Wulf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wulf (UMG): Ich kann diesen Worten von Herrn Wörmann kaum etwas hinzufügen. Sicherlich kann ich im Rahmen der ganzen Gruppe zustimmen. – Inhaltlich ist es so, wie gesagt und um es noch einmal zu betonen, dass wir eine sehr seltene Entität mit sehr wenigen Patienten betrachten und dass das natürlich auch die Möglichkeiten der Studienoptionen, die jetzt auf dem Tisch liegen, ein Stück weit diktiert. Insofern möchte ich Herrn Wörmann zustimmen. – Wir wollen auf jeden Fall diese Studie machen. Aber, wie gesagt, das müsste dann ein Profil sein, das mit der seltenen Entität umgehen kann.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke schön. – Frau A. [DKG], sind Ihre Fragen beantwortet? Ja, sie nickt. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß, dass die Zeit knapp wird. – Haben Sie die Möglichkeit, wenn Sie der allogenen-Stammzelltransplantation bei T-NHL-zustimmen würden, dort so etwas wie eine qualitätssichernde Maßnahme für diese Indikation mit anzuheften, beispielsweise, wenn man die qualitätssichernde Maßnahme mit der Teilnahme an der Studie festschreiben würde?

Frau Sommer (Moderatorin): – Frau A. [DKG], bitte.

DKG: Nur, wenn es unsere eigene Studie ist, Herr Wörmann. Wir sind da auch gesetzlich verpflichtet, eine Qualitätssicherungsmaßnahme mit zu erstellen, die die Erprobungsrichtlinie flankieren soll. Dass wir das bei in Anführungsstrichen „fremden“ Studien in einer Qualitätssicherungsmaßnahme verankern, gibt es nicht.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr D. [GKV-SV], bitte.

GKV-SV: Das hätte ich jetzt so apodiktisch nicht verneint, Frau A. [DKG]. Da müssen Sie mir jetzt Nachhilfe geben, ob es diesbezüglich irgendwie eine Änderung der Rechtslage gegeben hat, weil wir doch aussetzungsbegleitende Qualitätssicherungsmaßnahmen sehr wohl durchführen können, unabhängig davon, ob wir eine eigene Erprobungsrichtlinie beschließen. Ich meine, das haben wir bei der In-vitro-Aufbereitung gemacht; das haben wir bei den nicht erprobten multiplen Myelomstudien gemacht. Das sind ja vor allen Dingen Strukturmerkmale. Aber ich meine, da ließe sich natürlich irgendetwas beschließen.

Was natürlich nicht funktioniert, was auch im Übrigen auch bei der Erprobungsrichtlinie selber nicht funktionieren würde, ist, vorzuschreiben, dass alle Patienten in diese Studie eingeschlossen werden müssen. Diese Option haben wir leider, leider, leider nicht. Das wäre sehr schön. Da gibt es zwar mittlerweile eine Rechtsprechung, die ein bisschen in diese Richtung geht, aber die ist noch nicht höchstrichterlich vorgetragen worden. – Danke schön.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe jetzt Wortmeldungen von Herrn Dr. Hüttmann und der DKG. – Herr Dr. Hüttmann können wir kurz Frau A. [DKG]. vorlassen, weil sie, glaube ich, etwas zu Herrn D. [GKV-SV] erwidern möchte?

DKG: Nein, nicht erwidern, sondern das war wahrscheinlich das Missverständnis. Genauso war es gemeint. Ich hatte nämlich die Frage so verstanden, wenn der G-BA vorschreibt, dass man genau in diese Studie sich einzuschreiben hat, dass das nicht geht. Aber das andere, was Herr D. [GKV-SV] skizziert hat: Qualitätssicherungsmaßnahmen, Strukturmerkmale im Rahmen einer Aussetzung, das gibt es selbstverständlich noch. Aber ich hatte die Frage ein bisschen rigoroser verstanden.

Frau Sommer (Moderatorin): – Herr Dr. Hüttmann, bitte.

Herr Dr. Hüttmann (UK Essen): Die konkrete Frage war ja, was uns Initiatoren recht wäre, nämlich, ob man das in eigener Hand behält oder ob man das als Erprobungsrichtlinie laufen lässt. Da muss ich leider Unkenntnis outen, weil mir momentan zu den Konsequenzen, wenn das als Erprobungsrichtlinie im Vergleich zu einem Studienprotokoll, das wir schreiben und durchführen würden, im Detail – im Groben vielleicht – sicherlich die Kenntnis fehlt. Deswegen – ich weiß nicht, ob jemand aus der Gruppe der Initiatoren das beantworten kann – bin ich mir gar nicht sicher, ob man diese Frage heute klar beantworten kann.

Frau Sommer (Moderatorin): Herr Wörmann wollte noch etwas sagen und die DKG wollte bestimmt auf Herrn Dr. Hüttmann antworten. Der GKV-SV hat sich auch gemeldet. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der eine Punkt ist zu Ihnen beiden, Herr D. [GKV-SV] und Frau A. [DKG]: Ich wollte eigentlich versuchen, eine Brücke zu bauen. Natürlich ist völlig klar, dass wir beispielsweise keinen Patienten zwingen können, an einer Studie teilzunehmen. Aber, wenn es durch qualitätssichernde Maßnahmen Brücken geben würde, glaube ich, könnten wir uns vorstellen, auch über so eine Brücke zu gehen. – Und die Nachhilfe für Herrn Hüttmann übernehme ich gerne hinterher.

Frau Sommer (Moderatorin): Frau A. [DKG], bitte.

DKG: Herr Wörmann hat es ja gerade angekündigt. Ich glaube, Sie können sich im Nachgang dazu noch einmal ausführlich austauschen. – Aber, Herr Hüttmann, der wesentliche Aspekt ist, dass, wenn der G-BA eine Erprobungsrichtlinie macht, er auch die Kosten übernimmt, die Overhead-Kosten, die GKV-Leistung bleibt dann sowieso, also die Krankenbehandlung wird im Rahmen der GKV bezahlt. Das hat vielleicht in Anführungsstrichen den „Nachteil“, dass wir uns natürlich fachlich und auch zu den Eckpunkten der Studie sehr stark einmischen, aber natürlich – so wie wir es bisher auch getan haben, wie wir es beim multiplen Myelom auch getan haben – im Diskurs mit den Experten und der Fachcommunity.

Insofern: Es hat, glaube ich, viele Vorteile, wenn der G-BA das macht. Was man natürlich dabei nie verneinen darf, sind diese Fristen, also das darf man jetzt nicht leugnen. Sie haben beim multiplen Myelom gesehen, dass es eine Weile gedauert hat. Das hat aber auch sehr viel damit zu tun, dass wir als G-BA uns auch erst einmal in diese Rolle einfinden mussten. Das heißt nicht, dass es zukünftig bei jeder Studie solange dauern wird, also das auf keinen Fall. Aber es hat natürlich ein bisschen so seine Stolpersteine.

Frau Sommer (Moderatorin): – GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Ich wollte noch zu dem Aspekt Phase III-Studie, den Herr Wörmann angesprochen hat, Stellung nehmen. – Ich glaube auch, dass es wahrscheinlich relativ schwer wird, denn wir haben ja jetzt gelernt, dass es nur 30 Prozent der Patientinnen und Patienten sind, die dieses negative Interim-PET nach zwei Kursen haben, eine ausreichende Patientenzahl zu finden, die für eine Randomisation und für einen signifikanten Unterschied reicht.

Deshalb, denke ich, ist es sehr wichtig und deshalb auch noch einmal der Appell: Dieses Kollektiv aus der PETAL-Studie könnte ja ein wichtiger historischer Vergleich sein. Deshalb wäre es auch aus dem Grund noch einmal wichtig, dies nach allen möglichen Aspekten aufzuarbeiten – also Alter und auch hier konventionelles Ansprechen ja oder nein –, damit man hinterher möglicherweise doch eine etwas zuverlässigere Aussage machen kann, wenn man das vielleicht mit historischen Vergleichen machen könnten. Denn Sie legen ja nahe – und das ist ja auch das, was Sie sagen –, dass die Patienten so gut wie keine Chance hätten, sodass man dann, ich würde mal sagen, fast gegen null Überleben nach drei oder fünf Jahren vergleicht. Deshalb, finde ich, ist es sehr wichtig, dass man das im Auge behält. Denn es nutzt uns ja nichts, wenn Sie hinterher die Studie machen und wir dann keinen vernünftigen Vergleich haben. – Danke.

Frau Sommer (Moderatorin): Die Patientenvertretung, bitte.

PatV: Ich wollte nur kurz darauf hinweisen, dass das Myelom zwar natürlich viel häufiger ist als die T-Zell-Lymphome, aber die Fragestellung der allogenen Transplantation ist beim Myelom natürlich auch selten; laut DRST-Bericht waren das letztes Jahr 85 Patienten.

Frau Sommer (Moderatorin): Danke schön. – Jetzt haben alle Hausaufgaben aufbekommen, wir als G-BA auch. Wir haben die Bitte, dass Sie uns noch die Daten zukommen lassen. – Frau A. [DKG] möchte noch etwas sagen.

DKG: Vielleicht nur kurz der Hinweis, dass wir wirklich im Gespräch bleiben müssen. Wir hatten schon Fälle, wo uns Daten zugesagt wurden – ich spreche jetzt nicht von der Hämatologie, Onkologie, sondern von anderen Bereichen –, wo man teilweise monatelang nichts von den Studiengruppen und Ähnlichem gehört hat. Wir können diesen Beschluss, den wir haben, jetzt nicht ewig lange vor uns herschieben. Selbst, wenn es Ihnen nicht gelingt, an der einen oder anderen Stelle Daten zu bekommen oder weil es länger dauert, geben Sie einfach immer eine kurze Info an den G-BA, damit wir wirklich im Gespräch bleiben. Das wäre ganz wichtig.

Frau Sommer (Moderatorin): Ja, das ist wichtig. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Haben Sie eine konkrete Frist? Die sechs bis acht Wochen, die vorhin genannt wurden, würde Mitte März bedeuten. Wäre das im Rahmen dessen, was Sie akzeptieren können?

Frau Sommer (Moderatorin): Ich nehme das einmal voraus. Ich gehe davon aus, dass wir acht Wochen verantworten könnten. – Wir haben vorher auf die AATT-Studie gewartet, wo wir schon die Beratungen in dem Falle ruhend gestellt haben und gesagt haben: Wir warten ganz dringend auf die AATT-Studienergebnisse. Dann hatten wir sie, dann haben wir das auch hier noch einmal im einem Expertengespräch besprochen. Wir waren dann soweit, kurz vor der Beschlussfassung. Wenn wir jetzt noch einmal warten, dann gehe ich einmal davon aus, dass acht Wochen okay sind. – GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Das ist vielleicht auch eine Frage für die interne Diskussion gleich, gleichwohl stelle ich sie jetzt: Würde das nicht eine relevante Änderung der Beschlussinhalte bedeuten, die ein erneutes Stellungnahmeverfahren erforderlich macht? – Frau A. [DKG] nickt. Vermutlich wäre das so. Also das sollte auf alle Fälle rechtlich geprüft werden – den hypothetischen Fall vorausgesetzt. Das würde ja dann auch noch einmal Zeit kosten.

Frau Sommer (Moderatorin): Ich habe es zwar jetzt so gesagt, dass es mit den acht Wochen okay wäre. Wir müssen es natürlich auch noch einmal intern besprechen. Das war jetzt nur mein Gefühl, das man es so vertreten könnte. Wir würden Ihnen dann natürlich auch noch einmal, wenn wir schriftlich im Verkehr bleiben, zurücksignalisieren, bis wann wir das bräuchten. Es kann sein, wenn wir jetzt den Beschluss ändern, dass wir dann – die Wahrscheinlichkeit ist sehr hoch – ein neues Stellungnahmeverfahren durchführen müssten und Sie, also die Fachgesellschaften, dazu entsprechend auch das Stellungnahmerecht noch einmal bekommen. Damit es zur Änderung des Beschlussesentwurfs kommt, brauchen wir die Daten. Das habe ich doch so richtig verstanden? Ohne Daten keine Änderung.

GKV-SV: Das ist vollkommen richtig.

Frau Sommer (Moderatorin): Gut. – Gibt es noch Fragen, Anmerkungen? Das sehe ich nicht. Dann möchte ich mich ganz herzlich bei Ihnen, den Experten, bedanken; auch bei Herrn Dr. Hüttmann, dass Sie noch etwas vorbereitet hatten und es uns auch zur Verfügung stellen möchten. Vielen Dank Herr Professor Wulf, Herr Professor Schmitz, Herr Professor Wörmann, Herr Professor Dreger, Herr Professor Dührsen und Herr Dr. Hüttmann für Ihre Teilnahme. – Ich denke, wir bleiben in Kontakt und wünsche Ihnen noch alles Gute.

Schluss des Expertengesprächs: 12:41 Uhr

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom T. Monat 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat 2020 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

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

„N 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 und autolog transplantiert werden können.

II. Für die nicht unter 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 T. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

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

Vom T. Monat 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Beschreibung der Methode.....	4
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	4
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	11
	2.4.1 Spontanverlauf und Relevanz der Erkrankung.....	11
	2.4.2 Therapeutische Alternativen	11
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	11
2.6	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	12
2.7	Gesamtbewertung	12
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	13
4.	Bürokratiekostenermittlung	13
5.	Verfahrensablauf	13
6.	Fazit	15

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.

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.

2.1 Medizinischer Hintergrund

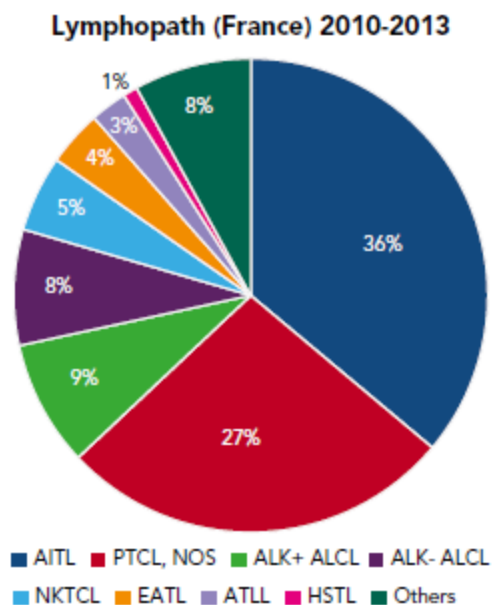
Zu den T-Zell-NHL gehören nach Einteilung der WHO-Klassifikation von 2016 folgende Unterformen¹:

- 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
- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom

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/))

- 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:



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

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/))

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.

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“).

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

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/nichtmedikamentoes-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html>

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

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. schicksalhafter Verlauf

Für den Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit dem schicksalhafter 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

4 allo SZT= allogene Stammzelltransplantation

5 AATT-Studie

6 auto SZT = autologe Stammzelltransplantation

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 schicksalhafter 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 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 heute (29.06.2020) noch nicht als Vollpublikation vor. Die Studie wurde gemeinsam von der deutschen Studiengruppe DSHNHL und der französischen Gruppe LYSA an 20 Kliniken in Deutschland und 38 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.

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).

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

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

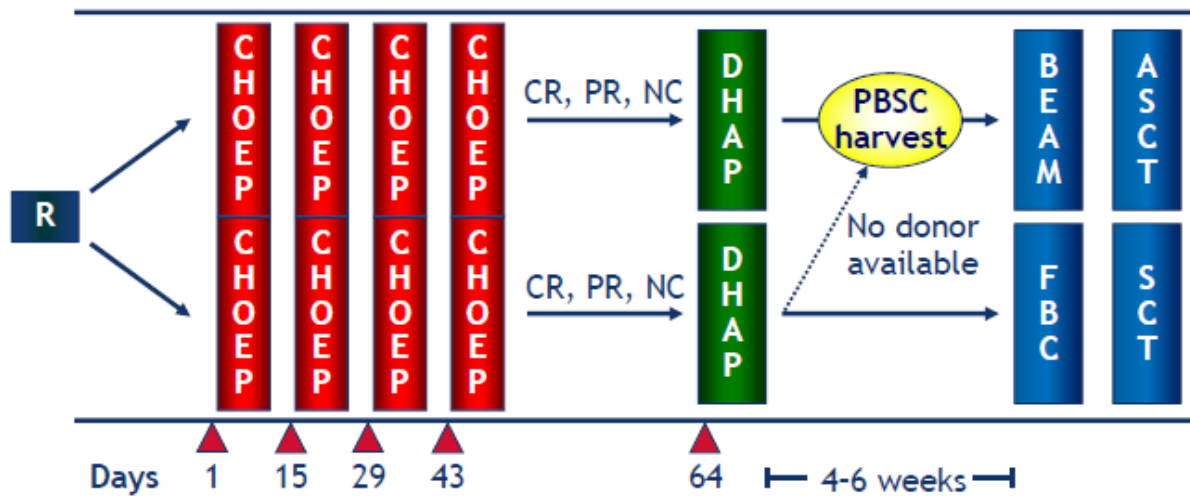
Folgende Ergebnisse stehen dem G-BA (**Stand 29.06.2020**) zur Verfügung:

Von März 2011 bis Juni 2014 wurden 104 Patientinnen und Patienten rekrutiert, 44 in Deutschland und 60 in Frankreich. Bei einer 1. Zwischenanalyse wurde 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.

Primär wurden alle Patienten für autologe oder allogene Stammzelltransplantation randomisiert. Zunächst erhielten alle Patientinnen und Patienten 4 Zyklen CHOEP. Bei Erreichen einer CR, PR oder NC (=SD)¹⁰ folgte ein Zyklus DHAP, bei Randomisation für autologe Stammzelltransplantation 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. Bei fehlender Verfügbarkeit eines HLA-identischen Spenders konnte auch im Arm mit allogener Transplantation autolog transplantiert werden (siehe Abbildung 2).

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

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=30), AITL (n=37) und ALCL-ALK- (n=14). Nur n=22 entfielen auf die selteneren Unterformen der T-NHL. 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. 50% 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 67% im allo-Arm. 7 Patientinnen und Patienten (14%) im allo-Arm waren autolog transplantiert worden, meist wegen des Fehlens eines HLA-identischen Spenders (n=6) und einer/r, da der allo-Arm geschlossen worden war. Grund für den vorzeitigen Therapieabbruch war in den meisten Fällen ein Progress des Lymphoms (28% im auto-Arm und 29% im allo-Arm). 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%), die PD-Rate war in beiden Armen fast identisch (33% bzw. 31%). Im auto-Arm verstarben sieben Patientinnen und Patienten am Lymphomprogress und ein Patient an einer Sekundärneoplasie, letale Komplikationen traten in keinem Fall auf. Im allo-Arm waren 9 Patientinnen und Patienten verstorben, davon nur eine/r am Lymphomprogress und 8 an letalen Komplikationen. 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). 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 allogent 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.

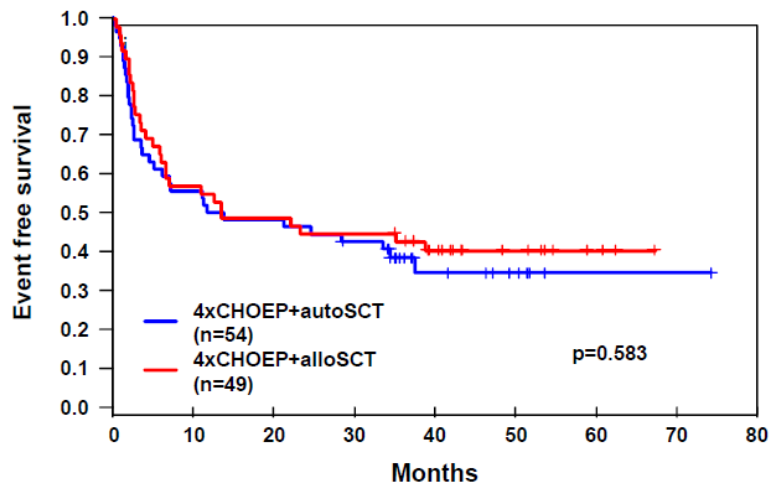
AATT study: EFS according to treatment arm

Intent-to-treat population
(103 pts)

EFS at 3 years:

autoSCT 38% (25%; 52%)

alloSCT 43% (29%; 57%)



	At risk								
	0	10	20	30	40	50	60	70	80
4xCHOEP+autoSCT	30	26	22	9	5	1	1	0	0
4xCHOEP+alloSCT	28	24	22	15	8	3	0	0	0

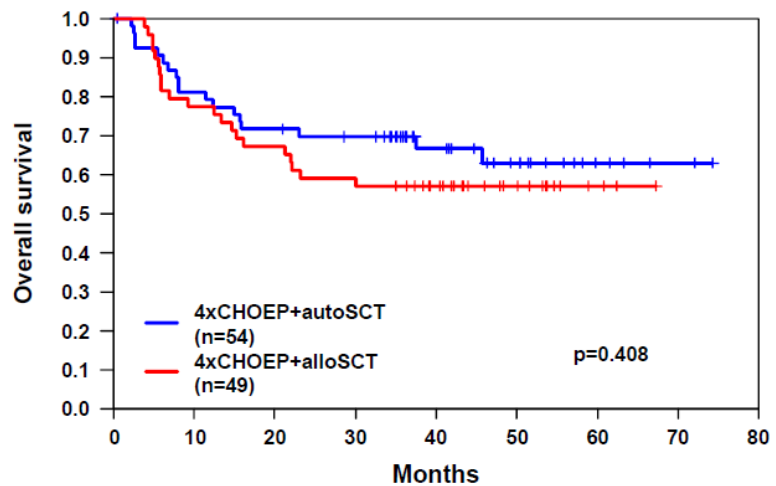
AATT study: OS according to treatment arm

Intent-to-treat population
(103 pts)

OS at 3 years:

autoSCT 70% (57%; 82%)

alloSCT 57% (43%; 71%)



	At risk								
	0	10	20	30	40	50	60	70	80
4xCHOEP+autoSCT	43	38	35	22	14	5	2	0	0
4xCHOEP+alloSCT	38	33	28	22	12	3	0	0	0

Das Fazit der Autoren lautet:

- Ein Drittel der randomisierten Patientinnen und Patienten konnte nicht transplantiert werden, meist wegen einer refraktären Erkrankung oder eines frühen Rezidivs.
- Es bestanden keine signifikanten Unterschiede im ereignisfreien, progressionsfreien und Gesamtüberleben.
- Autologe Stammzelltransplantation zeichnet sich durch geringe Toxizität, aber mehr Rezidive aus.
- Bei allogener Stammzelltransplantation wird zwar ein Vorteil durch bessere Tumorkontrolle erzielt, allerdings geht diese mit einer höheren behandlungsbedingten Sterblichkeit einher.

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 sehr geringe 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.“) 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.

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)

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.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

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.

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.

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/))

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.

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.

Dennoch behält die allogene Stammzelltransplantation 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 oder 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.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Die Stellungnahmen werden nach dem Stellungnahmeverfahren gewürdigt.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
	29.04.2004	Antrag des VdAK auf Überprüfung der Behandlungen mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V;
Plenum	17.08.2004	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der Behandlungen mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V und Beauftragung des UA MB / AG SZT

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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
UA MB	27.08.2020	Beratung der Beschlussempfehlung zum T-Zell-NHL, Festlegung der am Stellungsverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungsverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5 sowie 92 Abs. 7d SGB V
UA MB		Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum T-Zell-NHL
Plenum		Beschluss zum T-Zell-NHL

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 und die in anhaltender Remission 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 T. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Stellungnahme zur allogenen Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GLA German Lymphoma Alliance	
25. September 2020	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<i>Die allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei erwachsenen PatientInnen mit den unter § 4 Absatz 2 genannten Unterformen im Rahmen klinischer Studien bleibt möglich.</i>	<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>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>
<i>Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Norbert Schmitz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster) in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Dreger (Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Stammzelltransplantation, Heidelberg), Prof. Dr. P. Reimer (Ev. Krankenhaus Essen-Werden, Klinik für Hämatologie, Internistische Onkologie und Stammzelltransplantation, Essen), Prof. Dr. Thomas Weber (Universitätsklinikum Halle, Klinik für Innere Medizin IV, Onkologie und Hämatologie, Halle), Prof. Dr. Gerald Wulf (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, DGHO) erstellt.</i>	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich am 22.10.2020 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Wortprotokoll



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

vom 22. Oktober 2020

Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	11:33 Uhr
Ort:	Videokonferenz

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann

Prof. Dr. med. Norbert Schmitz

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Videokonferenz)

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Ich darf alle Anwesenden herzlich zu unserer Unterausschusssitzung Methodenbewertung und hier zunächst zur ersten mündlichen Anhörung begrüßen, zum Thema Allogene Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Zu dieser Anhörung begrüße ich für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herrn Prof. Wörmann und Herrn Prof. Schmitz. Sie sind beide anwesend; Herrn Schmitz konnte ich schon hören - Herrn Prof. Wörmann nun auch, wunderbar.

Nun die üblichen Vorbemerkungen: Wir zeichnen die Anhörung auf respektive erzeugen von ihr ein Wortprotokoll. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Und ich kann Ihnen versichern, dass wir Ihre Stellungnahme sehr aufmerksam gelesen haben. Von daher - wir sind ja zur ersten Anhörung hier eine kleine Runde - würde ich Sie bitten, sich auf die zentralen Punkte zu konzentrieren. Wer von Ihnen beiden möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde beginnen und kann es sehr kurz machen. Es ist die erste Anhörung, aber das Thema läuft schon eine ganze Zeit. Wir haben auch an den IQWiG-Anhörungen teilgenommen. Vielleicht als grobe Einleitung:

Die allogene Stammzelltransplantation ist bei den aggressiven Lymphomen eine wirksame Therapieoption. Es ist traditionell schwierig, randomisierte Studien bei der allogenen Stammzelltransplantation durchzuführen, weil die Auswahl der Spender allein schon die Randomisierung immer in eine Schiefelage bringt.

Wir haben bei dem aggressiven B-Lymphom mit dem G-BA in den letzten zwei Jahren - vor allem im Rahmen der Bewertung von CAR-T-Zellen - sehr intensiv über den Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation diskutiert, dort die Wertigkeit durchaus auch vom G-BA geschätzt gesehen - es gab auch eine Abwägung der anderen Therapieoptionen - und hatten uns schon 2018 bei der Stellungnahme zu den IQWiG-Berichten bezüglich der T-NHLs etwas vorsichtig ausgedrückt. Der Hauptgrund war, dass die größte für uns wichtige Studie zum damaligen Zeitpunkt nicht ausgewertet war. Jetzt kann ich den Ball wunderbar zu Herrn Schmitz hinüberspielen, denn das ist seine Studie.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Herr Schmitz, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Schönen guten Morgen! Wir hatten im Vorfeld auch mehrfach über die Studie gesprochen. Ich hatte die entscheidende Folie, die es dazu gibt, all jenen, die gefragt hatten, zur Verfügung gestellt und kann Ihnen sagen: Das Manuskript wird hoffentlich in den nächsten zwei Wochen verfügbar sein - leider ist es das noch nicht heute. Es hat sich aber nichts Wesentliches gegenüber dem, was ich auf dem ASCO-Meeting 2019 dazu sagen konnte, geändert.

Wenn ich noch einmal kurz zusammenfassen darf: Wir haben gemeinsam mit französischen Kollegen eine Studie erstellt, wo wir Patienten mit einer Standardtherapie, nämlich CHOP und Etoposid - abgekürzt: CHOEP -, behandelt haben, die nicht primär progredient oder Früh-Rezidive erlitten haben. Die haben wir dann randomisiert allogene oder autolog transplantiert. Das Ergebnis war, dass bezüglich der Endpunkte und auch bezüglich des primären Endpunktes event-free Survival kein statistischer Unterschied war, dass wir aber gemeinsam

- mit den Studienleitern in Frankreich, mit dem Data and Safety Monitoring Board, das es für diese Studie natürlich gegeben hat - beschlossen haben, dass wir sagen - und wir reden natürlich nur über junge und fitte Patienten, die eine allogene Transplantation im Zweifelsfall auch überstehen können -, dass für diese Patienten die Sequenz, die zurzeit international akzeptiert ist, nämlich Beginn einer Chemotherapie, und dann für die Patienten, die eine Revision, eine (Ausfall der Tonübertragung)

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Herr Schmitz, die Leitung ist jetzt schlecht; wir können Sie nur abgehakt verstehen. Ich würde fast den Vorschlag machen, das Video auszustellen, damit der Ton vielleicht ungestörter übermittelt werden kann.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Können Sie mich jetzt besser hören?

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Wir hören Sie jetzt gut.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Haben Sie das Wesentliche gehört oder soll ich wiederholen? Das müssen Sie entscheiden.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Ich glaube, wir haben das Wesentliche gehört, zumal Sie ja auch in der AG waren, es ein Expertengespräch mit Ihnen gegeben hat und wir das auch in den Tragenden Gründen entsprechend dargestellt haben. Es geht jetzt mehr darum: Welche Konsequenz haben Sie aus der Studie gezogen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Konsequenz, die wir aus der Studie gezogen haben, ist, dass jüngere Patienten, die wir für eine allogene Transplantation qualifizieren, eine Chemotherapie mit CHOP oder CHOEP bekommen und diese Patienten, wenn sie eine partielle oder komplette Remission erreichen, dann autolog transplantiert werden sollen und wir die allogene Transplantation für die Patienten vorhalten, die ein Rezidiv nach autologer Transplantation bekommen oder die sehr früh progredient sind und dann über irgendeine andere Maßnahme - Chemotherapie, neue Substanzen - erneut eine Remission erreichen. Das ist auch das, was Ihnen irgendwie - mit Herrn Wörmann und der DGHO gemeinsam - übermittelt wurde. Das ist das, was aus unserer Sicht dazu zu sagen ist. Das heißt, wir haben eigentlich dem Vorschlag so, wie er mir übermittelt wurde, zugestimmt, mit der Bitte, dass man auch für zukünftige Studien - wenn es sie geben würde - irgendwie auf die allogene Transplantation zurückkommen darf. Das können wir aber vielleicht später besprechen.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Wir haben das ein bisschen anders als eine Zustimmung gelesen. - DKG.

DKG: Sie haben unserem Beschlussvorschlag nicht ganz zugestimmt, Herr Schmitz, und zwar lese ich es schon so, dass wir gemeinsam - das haben Sie jetzt auch bestätigt - der Meinung sind, dass der Nutzen in der Hinsicht nicht belegt ist. Da sind wir uns einig.

Was Sie möchten, ist, dass weiterhin Studien möglich sein sollen. Leider ist es so, dass uns die Gesetzeslage das bei einem Ausschluss, wie wir ihn jetzt hier formuliert haben, gar nicht ermöglicht. Wir schließen das also aus der Krankenversorgung aus - diese drei Entitäten übrigens nur, die AATT-Studienergebnisse widerspiegelnd. Das bedeutet auch, dass es erst einmal zulasten der GKV keine Studienleistung sein kann. War Ihnen das bewusst, Herr Wörmann, als Sie Ihre Stellungnahme formulierten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht haben wir es nicht deutlich genug formuliert. Vielleicht darf ich ergänzen: Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen keine Stammzellen peripher gesammelt werden können. Die kommen für die autologe

Transplantation nicht infrage, und da müssen wir eben sehen, dass in der Studie, die Herr Schmitz noch einmal kurz zusammengefasst hat, die allogene gleichwertig ist bezüglich der Ergebnisse, gerade was die Rezidive angeht, da die Rezidivrate sehr niedrig ist. Deswegen ist es für uns schwierig, komplett zu sehen, dass die allogene nicht infrage kommt.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: DKG noch einmal direkt dazu? - Und dann die PatV.

DKG: Dann bin ich doch relativ froh, dass das eher ein Missverständnis ist. Vielleicht hat sich der G-BA an der Stelle auch nicht deutlich ausgedrückt. Aber wir haben ja da den Zusatz, dass das nur die Patienten betrifft, die auch autolog transplantiert werden können. Gerade die, bei denen man die peripheren Stammzellen nicht sammeln kann, können ja dann nicht transplantiert werden. Das ist also schon die Bedingung dafür, dass autologe Transplantation möglich ist. Nur bei diesen Patienten, würden wir sagen, macht das keinen Sinn in der Erstlinie, weil die AATT-Studienergebnisse ziemlich eindeutig sind, wie Sie auch bestätigt haben.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank. - Dann habe ich eine Meldung von der PatV, bitte.

PatV: Sie haben in Ihrer Stellungnahme jetzt sehr auf die Möglichkeit abgehoben, das noch im Rahmen von Studien durchführen zu können. Wie konkret ist das denn? Gibt es Überlegungen, so etwas national oder international auf den Weg zu bringen? Die Ergebnisse der AATT-Studie waren recht eindeutig. Sehen Sie da trotzdem noch Potenzial, dass es in irgendeiner Form noch Sinn macht, das im Rahmen von Studien zu prüfen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die Studie hat zwei zentrale Probleme. Das eine zentrale Problem ist, dass etwa ein Drittel aller Patienten weder autolog noch allogene transplantiert werden kann, weil sie sehr schnell rezidivieren oder sogar refraktär sind. Da würde man natürlich gern etwas ändern.

Es gibt mehrere Ansätze; ich glaube nicht, dass ich die Zeit habe, das alles zu erklären. Aber zum Beispiel kennen Sie sicherlich Brentuximab vedotin. Es gibt auch die T-Zell-Lymphome, die CD30-positiv sind, und da könnte man versuchen, mit einer Kombination aus dieser Substanz und CHOEP mehr Patienten zur Transplantation zu bringen. Das würde natürlich sowohl autolog als auch allogene betreffen, aber es ist ein Ansatz.

Der andere Punkt ist, dass wir in dieser Studie leider eine deutlich höher als erwartete transplantationsbedingte Todesrate gesehen haben. Wir waren auch sehr überrascht davon; wir hätten etwa mit der Hälfte gerechnet. Und natürlich denkt man darüber nach, ob man diese Dinge verbessern kann. Und natürlich wissen Sie ... (Störung der Tonübertragung) Stichwort: Neue Möglichkeiten der Prophylaxe von GvHD usw. Also man denkt darüber nach, wie man das Verfahren der allogenen Transplantation sicherer machen kann. Natürlich ist das schwierig, und es gibt meines Wissens in Europa bisher keinen Ansatz, der konkret sagt: Wir wollen jetzt wieder einmal allogene Transplantation einsetzen. - Aber zumindest würde ich es nicht ausschließen. Und es laufen auf anderen Erdteilen Studien, wo halt andere Konzepte mit allogener Transplantation verfolgt werden. Das ist natürlich nichts, was wir hier diskutieren müssen. Aber ich würde schon sagen: Vor allen Dingen, weil - Stichwort CAR-T-Zellen - es bisher keine funktionierenden CAR-T-Zellen gegen T-Zell-Lymphome gibt - und es gibt auch keine anderen sehr guten Medikamente - müssen wir - in Klammern: fast leider - die allogene Transplantation im Auge behalten. Sie ein für allemal auszuschließen halte ich für ein Problem.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Bevor ich das Wort an Herrn Wörmann gebe, möchte ich nur klarstellen, Herr Schmitz: Wir schließen niemals etwas ein für allemal aus. Wir schließen

jetzt aus auf Basis der vorliegenden Daten - wenn es denn dazu kommt; ich spreche jetzt allgemein, generisch. Wenn die Datenlage eine andere ist, sind wir sogar verpflichtet, entsprechende Beratungen wiederaufzunehmen. Das wollte ich an dieser Stelle richtigstellen.
- Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollte ich kurz ergänzen. Zu dem, was wir bei damaliger Auflage der Studie nicht gewusst haben: Es gibt zwei kritische Risikofaktoren, die wir inzwischen auch bezüglich des Ausgangs der Transplantation kennen. Das eine ist das Ansprechen mithilfe von PET-CT bei PET-Untersuchungen, bei denen man heute relativ frühzeitig erkennen kann, welche schlecht laufen werden, die also potenziell eher für eine allogene geeignet sind. Der ganz kritische Punkt ist, dass wir inzwischen wissen, dass diese gesamte Gruppe der T-NHL aus einer Vielzahl von biologisch sehr unterschiedlichen Entitäten besteht. Die kritischste oder für mich wichtigste Arbeit ist 2019 erschienen mit kompletten Genomanalysen, wobei festgestellt wurde, dass es Untergruppen gibt, die fast überhaupt nicht auf konventionelle Therapien ansprechen, und andere, die sehr, sehr gut laufen. Das haben wir vielleicht etwas unglücklich ausgedrückt - das gebe ich ja zu, obwohl ich behauptete, dass wir relativ versiert sind -, aber offensichtlich immer noch nicht genug, dass wir das als Studie zu sehr betont haben, dass es so ist. Aber selbst im klinischen Alltag, glaube ich, gibt es schon einzelne Patienten - und ich hatte eben die genannt, die man nicht autolog transplantieren kann -, bei denen wir auch heute eine allogene Transplantation außerhalb einer Studie empfehlen. Die Frage ist, wie wir das möglich machen können.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Wörmann. - Gibt es weitere Fragen? - PatV, bitte.

PatV: Eine Rückfrage an Herrn Prof. Schmitz. Sie sagten, dass in anderen Erdteilen dazu Studien laufen. Mich würde sehr interessieren, was für Studien das sind. Das ist ja nicht ganz uninteressant für unseren Versorgungskontext.

Zu Herrn Wörmann: Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, sehen Sie doch einen Stellenwert für diese Methode bei bestimmten Patienten - ich rede jetzt von den drei Entitäten, um die es hier in diesem Beschluss geht. Daraus würde ich schließen, dass Sie doch nicht so ganz mit dem Beschlussvorschlag einverstanden sind. Ist das richtig?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Vielleicht kann ich zuerst antworten, weil das vielleicht einfacher ist. - Es gibt zum Beispiel in China eine Studie, die auch bei den entsprechenden Websites angemeldet ist, wo allogene Transplantationen primär durchgeführt werden. Die Patienten bekommen also eine Chemotherapie - so wie bei uns - und bekommen dann bereits nach zwei Zyklen einer Chemotherapie eine allogene Transplantation. Die Studie läuft in Peking. Ich kenne diese Leute und weiß, dass sie seriös arbeiten. Es gibt noch keine Ergebnisse, in ein bis zwei Jahren wird es sie aber wahrscheinlich geben.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Schmitz. - PatV, ich gehe davon aus, dass die Frage beantwortet ist. Vielleicht kann uns Herr Schmitz im Nachgang noch ein paar Hinweise geben. - Gibt es weitere Wortmeldungen? - PatV.

PatV: Ich möchte an meine zweite Frage erinnern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zur zweiten Frage: Die Studie zeigt Gleichwertigkeit. Das ist insofern negativ, als sie der autologen Transplantation nicht überlegen ist. Bei der Mehrzahl der Patienten ist die autologe Stammzelltransplantation weniger aufwendig und mit weniger Toxizität belastet. Obwohl es so ist, ist Gleichwertigkeit da. Es gibt keine Unterlegenheit. Es

ist nicht so, dass die autologe Transplantation jetzt gemacht werden muss, weil man die allogene nicht mehr machen darf. Deswegen kommen die ganze Zeit unsere vorsichtigen Einwände zum Vorschein. Es ist nicht eine Studie in dem Sinne, dass die allogene sozusagen von uns medizinisch nicht empfohlen werden darf, weil man damit einem Patienten einen größeren Schade zufügt. Da ist eine Gleichwertigkeit zutage getreten - und das ist die Abwägung, die wir vornehmen müssen.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: DKG, bitte.

DKG: Wir haben schon eine erhöhte therapieassoziierte Mortalität; das kann man nicht wegre-den. - Ich habe noch eine Frage an Herrn Schmitz: Verstehe ich richtig, dass, wenn man jetzt eine Studie planen wollen würde, die Erkenntnisse dafür noch nicht ausreichen?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Oh, wir hätten viele Ideen! Ich sagte ja schon: früher transplantieren, vielleicht PET-gesteuert transplantieren - was Herr Wörmann erwähnt hat -, die Transplantation als solche sicherer machen. Da gibt es also schon einige Ansätze.

Das Problem ist halt, dass wir in Deutschland - ich stehe auch im engen Kontakt mit Prof. Trümper, dem Präsidenten der DGHO - mehrfach versucht haben, neue Studien auf den Weg zu bringen. Das ist bisher aus finanziellen Gründen gescheitert. Aber damit ist nicht etwa das letzte Wort für die nächsten zehn Jahre gesagt.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Gibt es weitere Fragen? - Bitte, GKV-SV.

GKV-SV: Ich wollte nur noch einmal klarstellen: Eben wurde ja angesprochen: frührezidiv, refraktär kann nicht zur Transplantation gelangen. - Auf dieses Kollektiv bezieht sich der Beschluss ja gar nicht, sondern wir hatten ja den wichtigsten Prognosefaktor, nämlich das Erreichen einer partiellen und kompletten Remission als Voraussetzung genommen, das heißt also das, was eben geschildert wurde, wenn man eben jetzt mit einer Zweitlinientherapie mit Brentuxinab oder so versucht, die dann doch noch in Remission zu bringen. Diese Patienten können ja allogenen transplantiert werden, denn die müssen ja, um von unserem Beschluss erfasst zu werden, in der Erstlinie eine partielle oder komplette Remission erreichen. Das heißt, danach steht ja die Option einer allogenen Transplantation allen offen.

Als Nächstes: Das mit der Gleichwertigkeit finde ich ein bisschen problematisch, weil die Studie vom Design her ja von der Hypothese ausgegangen ist, dass die allogene Stammzelltransplantation überlegen ist, sodass es also schon rein methodisch schwierig ist, von Gleichwertigkeit zu reden. Außerdem ist es ja auch so, dass sich im Gesamtüberleben ein Trend zumindest zugunsten der autolog transplantierten Patienten gezeigt hat. Das kommt wahrscheinlich daher, weil viele von denen nach Rezidiv noch allogenen transplantiert wurden. Das ist ja auch genau die Strategie, die momentan empfohlen wird, wie auch Kollege Schmitz gesagt hat.

Wenn es aus China neue Daten gibt, werden wir die natürlich berücksichtigen und den Beschluss gegebenenfalls anpassen.

Und was ich zu Herrn Wörmann sagen wollte: Es ist natürlich richtig, dass das PET eine prognostische Bedeutung hat. Aber wenn Sie eine neue Studie machen wollen, Herr Wörmann, dann müsste es doch so sein, dass Sie relativ genau durch PET oder durch diese molekularpathologischen Untersuchungen vorhersagen können, bei welchen Patienten in der Erstlinie eine autologe Stammzelltransplantation nichts bringt, weil die zum Beispiel ein Rezidivrisiko von 80 - 90 Prozent haben, sodass man sagen kann: Die Methode autologe Stammzelltransplantation, die ja hier auch durch die AATT-Studie als Standard definiert wurde,

bringt nichts. - Dann wäre ja erst die Situation gegeben, dass man sagen könnte - in der zweiten Studie, wenn wir also genau identifiziert haben, welche Untergruppe von Patienten nicht von autolog profitiert -: Ja gut, dann machen wir eben eine neue Studie, wo wir dann bei denen gucken, ob die dann nicht vielleicht besser von einer allogenen Transplantation in der Erstlinie profitieren. - Und soweit ich die Daten kenne - und ich habe auch die Literatur, die Sie zitiert haben, gelesen -, sehe ich nicht, dass wir damit klar sagen können, welche Patienten nicht von der autologen profitieren werden. Solche Daten sind noch nicht verfügbar, und ich meine, die wären Voraussetzung für weitere Studienaktivitäten.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, GKV-SV. Ich bitte noch einmal um Entschuldigung, dass ich nicht auf die Chat-Meldung hingewiesen hatte; tut mir leid.

Wer möchte antworten? - Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ja schon öfter darüber diskutiert. Ich kann Ihre Argumente dahingehend nicht widerlegen, dass wir zurzeit keine Studie dafür haben. Ich wollte deutlich darauf hinweisen - einfach als Erweiterung dessen, was Herr Schmitz gesagt hatte -, dass für uns das Buch der allogenen Stammzelltransplantation hier nicht zu ist, sondern wir weiterhin sehen, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, geben wird, die dafür geeignet ist.

Ja, es ist eine Möglichkeit, eine komplett neue Studie aufzulegen. Die Alternative, die zurzeit vielleicht die sinnvollere ist, besteht darin, Studienmaterial im Rahmen der jetzigen Studie mit der AATT aufzuarbeiten und damit eine retrospektiv-prospektive Untersuchung zu machen, um die Patienten zu identifizieren, die von der einen oder anderen Option besser profitiert haben. Dann braucht man nicht zehn weitere Jahre.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Vielleicht kann ich ergänzen: Solche Untersuchungen laufen bereits, sowohl Untersuchungen, wo molekulare Faktoren einfließen, als auch ein Longterm-Follow-up, und das ist natürlich auch nicht uninteressant.

Richtig ist, dass die allogene Transplantation leider in den ersten Wochen und Monaten nach Transplantation mit einer relativ hohen Morbidität und Mortalität behaftet ist. Wenn Sie aber nach fünf Jahren zum Beispiel das overall survival oder auch das progression-free survival anschauen, dann sehen Sie, dass es eben - das wurde kurz erwähnt - keine Rezidive bei den allogenen Transplantierten gibt, während bei den autologen Patienten immer wieder auch Rezidive auftreten, auch nach zwei, drei, vier Jahren, sodass am Ende die Kurven möglicherweise signifikant auseinanderlaufen. Wir wissen es nicht. Wir sind schon dabei und haben auch erste Daten in Deutschland erhoben. Wir werden das sicherlich publizieren und dann muss man anhand neuer Daten neu diskutieren. Richtig ist: Wir haben diese Daten im Moment nicht.

Um noch ein Wort zum PET zu sagen: Es gibt natürlich Wahrscheinlichkeiten. Das heißt, wenn jemand nach einem oder zwei Zyklen Chemotherapie PET-positiv ist, dann hat er leider eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass er mit einer autologen Transplantation nicht zurechtkommt. Aber es ist eben eine Wahrscheinlichkeit, und wir können die Wahrscheinlichkeit nicht so genau benennen, dass man sagen könnte: Okay, jeder Patient, der nach einem Zyklus Chemotherapie nicht in kompletter metabolischer Remission ist, würde sich sofort für eine allogene Transplantation qualifizieren.

Ich sagte schon: Es laufen Studien, und wir werden da in den nächsten Jahren weitere Erkenntnisse gewinnen können.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, Herr Schmitz. - Ich habe jetzt noch einmal den GKV-SV und dann noch einmal die DKG.

GKV-SV: Ich glaube, wir sind uns einig, dass die Daten im Moment noch nicht vorliegen. Sie hatten aber gesagt, Sie haben vielleicht die Möglichkeit, solche Daten zu generieren, indem Sie vielleicht noch weitere Auswertungen der AATT-Studie vornehmen, wobei ich jetzt in Erinnerung habe, dass die gar nicht alle PET bekommen haben, sodass es wahrscheinlich kaum möglich sein wird, gerade das PET zu nehmen. Aber wenn sich jetzt tatsächlich herausstellen sollte - nehmen wir einmal an, nach zwei Kursen CHOP -, dass die dann noch eine bestimmte Positivität im PET haben, dann profitieren die nicht von der autologen Stammzelltransplantation. Wenn solche Daten generiert werden würden, dann könnten wir ja, was den Beschluss in der Arbeitsgruppe angeht, dann erarbeitend vorschlagen, dass wir dann eben nicht sagen, Patienten müssen nicht nur eine partielle oder komplette Remission nach bildgebenden Kriterien, sondern müssen auch eine bestimmte Remission nach PET-definierten Kriterien haben, um unter diesen Beschluss zu fallen. Damit würden wir dann auch die Möglichkeit für Patientinnen und Patienten eröffnen, die dieses Remissionsniveau nicht erreichen, dann eben eine Studie für allogene zu machen. Das wäre das, was Sie doch wahrscheinlich wünschen - so wie ich Sie jetzt verstanden habe.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank, GKV-SV. - Ich übergebe noch einmal an die DKG, mache aber darauf aufmerksam, dass wir um 11.40 Uhr die nächste unmöglich verschiebbare Anhörung mit 30 Teilnehmern haben.

DKG: Nur eine letzte Frage, Herr Schmitz, Herr Wörmann: Ich habe die Diskussion ein bisschen hypothetisch-perspektivisch aufgefasst, frage aber: Würde es heute Patienten geben, die Sie trotz der AATT-Studienergebnissen bei diesen drei Entitäten allogene transplantieren wollen würden?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das wäre die Gruppe, bei der wir keine ausreichenden Stammzellen für eine autologe Transplantation sammeln können.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Aber das ist ja abgebildet. - Okay. - Herr Schmitz, wenn Sie nicht noch Ergänzungen haben, würde ich mich bei allen Beteiligten für die sehr konzentrierte Diskussion bedanken.

Vielen Dank, dass Sie Ihre schriftliche Stellungnahme abgegeben und uns heute die Möglichkeit gegeben haben, uns hier noch über Dinge auszutauschen.

Ich würde dann alle auffordern, die Konferenz zu verlassen. Wir sehen uns gleich in der nächsten Anhörung, die für 11.40 Uhr terminiert ist. - PatV, Sie haben sich noch einmal gemeldet?

PatV: Ich will die Diskussion nicht noch einmal aufmachen, hatte aber Herrn Wörmann bei seinem ersten Statement so verstanden, dass er schon einige Patienten sehen würde, die man auch allogene transplantieren könnte - jenseits solcher, die keine Zellen sammeln können.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Die Frage sei noch gestattet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann antworte ich möglichst schnell. Ich glaube, ich muss nicht grundsätzlich alles wiederholen; dazu haben wir auch mit dem GKV-SV herausgearbeitet, dass es so ist. Ich glaube, dass wir das sehen. Ich glaube, das, was wir gerade definiert haben - wissend um das, was Herr Schmitz dargestellt hat -, ist, dass wir in absehbarer Zeit bei dieser retrospektiv-prospektiven Evaluation herausfinden werden, dass es

eine Gruppe von Patienten gibt, die autolog schlecht laufen. Ich muss aber auch sagen: Heute kann ich Ihnen die nicht benennen.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Okay. - Ist die Frage ausreichend beantwortet, PatV?

PatV: Ich nehme also mit: Alles ist irgendwie noch ein bisschen unklar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es tut uns außerordentlich leid. Wenn Sie in einem Gebiet, das im Fluss ist und wo wir von einer Gleichwertigkeit von Studien ausgehend auch für uns jeden Tag diese Entscheidung treffen und schauen, wer für was geeignet ist, werden wir Sie da mitnehmen. Viel einfacher, als die Welt bei uns ist, können wir sie auch für Sie nicht machen.

Vorsitzende Frau Dr. Leigemann: Vielen Dank noch einmal an alle. Wir sehen uns gleich in der nächsten Anhörung wieder.

Schluss der Anhörung: 11:33 Uhr

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



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

vorab per Fax: 030 – 275838105

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

HAUSANSCHRIFT	Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT	11055 Berlin
TEL	+49 (0)30 18 441-4514
FAX	+49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL	213@bmg.bund.de
INTERNET	www.bundesgesundheitsministerium.de

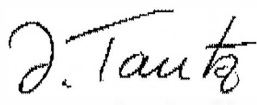
Berlin, 10. August 2021
AZ 213 – 21432 – 34

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Juni 2021
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):
Allogene Stammzelltransplantation bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 17. Juni 2021 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Josephine Tautz