

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **IQWiG**

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Im Mediapark 8

50670 Köln

[221@bmg-bund.de](mailto:221@bmg-bund.de)

14. August 2018

**Gemeinsame Stellungnahme  
der German Lymphoma Alliance (GLA),  
der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)  
und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)  
zum Vorbericht**

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

veröffentlicht am 17. Juli 2018

[N17-02]

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

## 1. Zusammenfassung

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

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

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

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

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

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

## 2. Einleitung

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

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

## 3. Stand des Wissens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4. Kritikpunkte

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

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

### 4. 2. Methodik

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

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

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

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

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

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

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

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

### 4. 3. Auswahl der berücksichtigten Studien

#### 4. 3. 1. Kriterien

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

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

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

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

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

Diese Fehler haben Einfluss auf das Fazit.

## 5. Einbeziehung von externen Sachverständigen

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

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

## 6. Schlussbemerkung

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

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

## 7. Literatur

1. Dreger, P., Beelen, D., Bornhäuser M, Einsele, H., Kröger, N., Passweg, J., and Zeiser, R. Allogene Stammzelltransplantation - Indikationen. 2016. Onkopedia. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/indikationen/@@view/html/index.html>
2. Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Haematological Diseases, Solid Tumours and Immune Disorders: Current Practice in Europe 2015. Bone Marrow Transplant 2015;50:1037-1056. DOI: [10.1038/bmt.2015.6](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6)
3. Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol.Blood Marrow Transplant 2015;21:1863-1869. DOI: [10.1016/j.bbmt.2015.07.032](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.032)
4. Tilly H, Gomes da SM, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann.Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-v125. DOI: [10.1093/annonc/mdv304](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304)
5. Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71. DOI: [10.1093/annonc/mdx223](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx223)

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

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

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

*Die Stellungnahme wurde erarbeitet von*

**Für die German Lymphoma Alliance (GLA)**

Prof. Dr. Peter Dreger  
(Sprecher der AG zelluläre Therapie der GLA)

Prof. Dr. Martin Dreyling  
(Sprecher der AG Mantelzelllymphom der GLA)

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

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

Prof. Dr. Norbert Schmitz  
(Sektretär der GLA)

Prof. Dr. Lorenz Trümper  
(Vorsitzender der GLA)

Prof. Dr. Gerald Wulf  
(Sprecher der AG T-Zell-Lymphome der GLA)

**Für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT)**

Prof. Dr. Nicolaus Kröger  
(Sprecher der DAG-KBT)

**Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
(Medizinischer Leiter – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)