



Beratungsverfahren

- § 137c SGB V (Methoden Krankenhausbehandlung)
- § 137e SGB V (Erprobung)
- Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

- **Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation)**
- **Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie**
- **Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie**

13. April 2017

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

A-2.1.4	Bürokratiekostenermittlung.....	24
A-2.1.5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO.....	24
A-2.1.6	Verfahrensablauf.....	26
A-2.1.7	Fazit.....	26
A-2.2	Beschluss zur Erprobungsrichtlinie.....	27
A-3	Tragende Gründe und Beschluss zu den Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	31
A-3.1	Tragende Gründe zu den Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	31
A-3.1.1	Rechtsgrundlagen.....	31
A-3.1.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	31
A-3.1.2.1	Begründung für die Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	31
A-3.1.2.2	Erläuterungen zu einzelnen Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	33
A-3.1.2.3	Würdigung der Stellungnahmen vor Beschlussfassung.....	41
A-3.1.3	Bürokratiekosten.....	42
A-3.1.4	Verfahrensablauf.....	45
A-3.1.5	Fazit.....	45
A-3.2	Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	46
A-4	Anhang.....	64
A-4.1	Antrag auf Überprüfung nach § 137c SGB V.....	64
A-4.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	91
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	93
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	93
B-2	Medizinische Grundlagen.....	94
B-2.1	Definition und Epidemiologie des Multiplen Myeloms.....	94
B-2.2	Symptome und Diagnose des Multiplen Myeloms.....	94
B-2.3	Therapie des Multiplen Myeloms.....	97
B-2.3.1	Konventionelle Chemotherapie ohne geplante Stammzelltransplantation.....	98
B-2.3.2	Hochdosistherapie mit einfach oder zweifach durchgeführter autologer Blutstammzelltransplantation.....	98
B-2.3.3	Allogene Stammzelltransplantation.....	99
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	100
B-3.1	Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht).....	100
B-3.1.1	Mehrfach autologe Stammzelltransplantation versus einfache autologe Stammzelltransplantation.....	102

B-3.1.2	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie	112
B-3.1.3	Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie.....	112
B-3.1.4	Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....	122
B-3.1.5	Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation.....	123
B-3.1.6	Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender.....	136
B-3.1.7	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie	137
B-3.1.8	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Allo-RIC) versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablative Konditionierung (Allo-MAC)	137
B-3.1.9	Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation.....	150
B-3.2	Zusammenfassende Bewertung der IQWiG-Berichte.....	169
B-3.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung.....	171
B-3.3.1	Autologe Mehrfachtransplantation.....	171
B-3.3.1.1	Primärstudien	171
B-3.3.1.2	Untergruppenanalysen nach Art des Ansprechens	176
B-3.3.1.3	Übersichtsarbeiten.....	178
B-3.3.1.4	Leitlinien, Therapieempfehlungen.....	179
B-3.3.1.5	Laufende Studien	180
B-3.3.1.6	Gesamtbewertung	182
B-3.3.2	Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie	184
B-3.3.2.1	Vergleich allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern versus konventionelle Chemotherapie oder autologe Transplantation	184
B-3.3.2.2	Vergleich myeloablative versus dosisreduzierte Konditionierung bei allogener Stammzelltransplantation	185
B-3.3.2.3	Vergleich allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender versus HLA-angepasstem nicht verwandten Spender.....	185
B-3.3.2.4	Übersichtsarbeiten.....	185
B-3.3.2.5	Leitlinien, Therapieempfehlungen.....	186
B-3.3.2.6	Laufende Studien	187
B-3.3.2.7	Gesamtbewertung	189

B-3.3.3	Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie	190
B-3.3.3.1	Darstellung der vorliegenden Daten.....	190
B-3.3.3.2	Laufende Studien	192
B-3.3.3.3	Auswertung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation	192
B-3.3.3.4	Expertengespräch zur Durchführbarkeit einer Erprobungsstudie	193
B-3.3.3.5	Gesamtbewertung	193
B-4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen.....	195
B-5	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	197
B-5.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	197
B-5.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	197
B-5.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	197
B-5.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	198
B-6	Bewertung des Potenzials.....	199
B-6.1	Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit.....	199
B-6.1.1	Autologe Mehrfachtransplantation.....	199
B-6.1.2	Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie	199
B-6.1.3	Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie	200
B-6.2	Möglicher Ersatz einer aufwändigeren Methode	200
B-6.3	Möglicher Ersatz einer invasiveren Methode.....	200
B-6.4	Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen	200
B-6.5	Erwartung weniger Nebenwirkungen	200
B-6.6	Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung	200
B-6.7	Abschließende Beurteilung des Potenzials	201
B-6.7.1	Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie:	201
B-6.7.2	Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie:	201
B-6.7.3	Mehrfachtransplantation.....	201
B-7	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	202
B-8	Anhang	204
B-8.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	204
B-8.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger.....	204

B-8.1.2	Fragenkatalog zur Stellungnahme.....	205
B-8.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	209
B-8.2	Beauftragung und Abschlussbericht des IQWiG	215
B-8.2.1	IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation	215
B-8.2.2	Abschlussbericht des IQWiG „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom“	217
B-8.2.3	Arbeitspapier des IQWiG „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom: Bewertung der Studie BMT CTN 0102“	217
B-8.2.4	Rapid Report des IQWiG „Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – Update“	217
B-8.2.5	Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom“.....	218
B-8.3	Dokumentation zum Expertengespräch vom 22. Januar 2016	219
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	232
C-1	Einleitung	232
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext..	232
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.....	232
D	Stellungnahmeverfahren	233
D-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	233
D-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens.....	233
D-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer.....	233
D-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen.....	233
D-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	234
D-6	Schriftliche Stellungnahmen.....	234
D-6.1	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	235
D-7	Mündliche Stellungnahmen.....	245
D-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	245
D-7.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	247
D-8	Würdigung der Stellungnahmen.....	253
D-8.1	Würdigung der Stellungnahmen zur Änderung der KHMe-RL.....	253
D-8.2	Würdigung der Stellungnahmen zur Erprobungsrichtlinie.....	253
D-8.3	Würdigung der Stellungnahmen zu den Maßnahmen zur Qualitätssicherung	253
E	Gesamtbewertung	254

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Arbeitsgruppe
CCT	Clinical controlled trial (Kontrollierte klinische Studie)
CR	komplette Remission
DAG-KBT	Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EBMT	European Bone and Marrow Transplantation Group
EFS	„event free survival“ = ereignisfreies Überleben
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
nCR	nahezu komplette Remission
non-CCT	Vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT
OS	„overall Survival“ = Gesamtüberleben
PFS	„progression free survival“ = progressionsfreies Überleben
PR	partielle Remission
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SZT	Stammzelltransplantation
TNM	Tumor-Node-Metastasis Staging System (UICC)
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
vgPR	sehr gute partielle Remission
WHO	World Health Organization

Einleitung

Der G-BA hat am 19. Januar 2016 folgende Beschlüsse gefasst:

- **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):** Aussetzung der Bewertung gemäß § 137c SGB V
 - o im Hinblick auf laufende Studien:
 - autologe Mehrfachtransplantation bei Multiplem Myelom
 - allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie
 - o im Hinblick auf eine Erprobungsstudie:
 - allogene SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie
- **Erprobungsrichtlinie** zur allogenen SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie
- **Maßnahmen zur Qualitätssicherung** zur allogenen SZT bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie und jenseits der Erstlinientherapie

Entsprechend der vorgenannten Beschlüsse ist der Abschnitt A dieses Abschlussberichts in die folgenden Kapitel untergliedert:

- A-1 Tragende Gründe und Beschluss zur **Änderung der KHMe-RL**
- A-2 Tragende Gründe und Beschluss zur **Erprobungsrichtlinie**
- A-3 Tragende Gründe und Beschluss zu den **Maßnahmen zur Qualitätssicherung**

In den Abschnitten B und C sind die folgenden beschlussvorbereitenden Bewertungen abgebildet:

- B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit
- C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

Im Abschnitt D ist das Stellungnahmeverfahren zu allen o. g. Beschlüssen dargestellt.

Der Abschnitt E enthält als Zusammenfassung die Gesamtbewertung.

A Tragende Gründe und Beschlüsse

A-1 Tragende Gründe und Beschluss zur Änderung der KHMe-RL

A-1.1 Tragende Gründe zur Änderung der KHMe-RL

A-1.1.1 Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Absatz (Abs.) 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger 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. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß 2. Kapitel (Kap.) § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom G-BA hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Die Bewertung der Stammzelltransplantation (SZT) bei Multiplem Myelom gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 29. April 2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) beantragt. Mit Datum vom 13. März 2008 hat der G-BA die weiteren Beratungen gemäß § 137c SGB V für den Bereich „hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern“ (mit Ausnahme der Indikationen schwere aplastische Anämie und Weichteilsarkome) eingestellt. Das nunmehr gegenständliche Bewertungsverfahren bezieht sich daher allein auf die SZT bei Multiplem Myelom bei Erwachsenen.

A-1.1.2 Eckpunkte der Entscheidung

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorkrankheit, die bei den meisten Patientinnen und Patienten – auch mit Behandlung – zum Tod führt. Langzeitremissionen des Multiplen Myeloms werden nur bei wenigen Patientinnen oder Patienten, z. B. nach Hochdosischemotherapie und autologer SZT beobachtet. Neben einer langen Remission soll durch die Therapie eine möglichst gute Lebensqualität erreicht werden. Die Erkrankung geht von fehlgesteuerten reifen B-Zellen, den Plasmazellen, aus, die sich vorwiegend im Knochenmark klonal vermehren. In den allermeisten Fällen produzieren die Plasmazellklone partielle oder auch komplette monoklonale – funktionslose – Immunglobuline, die sich im Serum und im Urin nachweisen lassen. Nach der Klassifikation von Tumoren hämatopoetischer und lym-

phoider Gewebe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird das Multiple Myelom neben einer Reihe anderer Krankheiten in die Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien eingeteilt. Die Inzidenz des Multiplen Myeloms pro Jahr steigt mit dem Alter an und lag in Deutschland im Jahr 2011 bei 6,9 pro 100.000 bei Frauen und 8,9 pro 100.000 bei Männern. 2011 wurden insgesamt 6340 Fälle registriert.¹

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Die Überlebenszeit schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und ist vom Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und bestimmten Prognosefaktoren abhängig. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes liegen nach Erstdiagnose die 5-Jahres-Überlebensraten bei ca. 45 – 50 %, die 10-Jahres-Überlebensraten bei ca. 30 %.¹

Die Therapie wird in Abhängigkeit von individuellen Merkmalen der Patientin oder des Patienten, wie u. a. Alter und Nierenfunktion festgelegt. Dabei ist zwischen dem zu erwartenden Nutzen der Behandlung (lange Remissionszeiten, gute Lebensqualität) und den mit der jeweiligen Behandlung verbundenen Risiken (Toxizität) abzuwägen. Insbesondere bei der Frage, ob mehrfache Behandlungen mit Hochdosisschemotherapie und autologer SZT oder eine allogene SZT zur Anwendung kommen sollen, ist diese Abwägung geboten. Bei einigen Patientinnen und Patienten, die mit allogener SZT behandelt werden, sind die anerkannten therapeutischen Standards vollständig oder weitgehend ausgeschöpft. Die Behandlung mit allogener SZT ist allerdings ihrerseits mit erheblichen Risiken behaftet, zum Beispiel können Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankungen (*Graft versus Host Disease*, GvHD), lebensbedrohliche Komplikationen aufgrund von Infektionen, Blutungen oder Schäden an inneren Organen auftreten. Trotz des von Spenderimmunen zellen vermittelten „Transplantat-gegen-Myelom-Effekts“ können Rezidive auch nach allogener Transplantation in vielen Fällen nicht verhindert werden. Bei der Wahl der Dosisintensität der Konditionierungstherapie muss zwischen der damit verbundenen Toxizität auf der einen Seite und der möglichst maximalen zytostatischen Wirkung auf die Tumorzellen auf der anderen Seite abgewogen werden.

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von drei IQWiG-Berichten² (N05-03C, GA11-01 und N14-03) und eigenen Recherchen der Arbeitsgruppe SZT (AG SZT) des G-BA. Die vorliegenden Richtlinienbeschlüsse sollen vorliegenden Erkenntnissen zu den drei Methoden autologe Mehrfachtransplantation, allogene SZT in der Erstlinientherapie und allogene SZT jenseits der Erstlinientherapie beim Multiplen Myelom Rechnung tragen. Dabei hat der G-BA den Nutzen einer Behandlungsstrategie mit Einbezug einer SZT beim Multiplen Myelom hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele evaluiert.

A-1.1.2.1 Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom

Bei einer zeitnahen Wiederholung der autologen SZT innerhalb eines Therapieprotokolls wird von zweifach autologer Transplantation, mehrfach autologer Transplantation oder Tandemtransplantation gesprochen. Sofern bei wiederholten Transplantationen sowohl autologe wie auch allogene SZT zum Einsatz kommen, wird von einer Hybridtransplantation gesprochen. Gegebenenfalls kommt bei einem Rückfall nach einer ersten autologen SZT eine erneute autologe Transplantation in Frage. Diese Kombination einer autologen Transplantation in der Erstlinie und einer erneuten autologen Transplantation nach einem Rückfall stellt jedoch definitionsgemäß keine Tandemtransplantation dar.

¹ http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_-_2015_c90_multiples_myelom.pdf?_blob=publicationFile, Zugriff am: 19.04.2016

² <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n05-03c-stammzelltransplantation-bei-multiplem-myelom.1170.html>, Zugriff am 19.04.2016

In Anbetracht der Evidenzlage kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine zweifache im Vergleich zur einfachen autologen SZT mit einer Verlängerung im Gesamtüberleben verbunden ist, möglicherweise aber mit einer Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und einer höheren letalen Toxizität einhergeht.

Die Ergebnisse mehrerer qualitativ hochwertiger Studien konnten überwiegend keinen Nutzen einer Tandemtransplantation im Sinne einer Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu einer einfachen Anwendung dieser Behandlung in der Erstlinientherapie von Myelompatientinnen und -patienten belegen. Dies betrifft insbesondere alle Studien, die auch aktuell eingesetzte Konditionierungsprotokolle mit reiner Hochdosischemotherapie ohne Ganzkörperbestrahlung geprüft haben. Aus explorativen Untergruppenanalysen von zwei Studien (IFM94 und Bologna 96) ergibt sich übereinstimmend ein Hinweis, dass der Nutzen der autologen Tandemtransplantation von der Qualität des Ansprechens auf die erste autologe Transplantation abhängt und Patientinnen und Patienten, die nach erster autologer SZT nur ein Ansprechen schlechter als eine sehr gute partielle Remission (*very good partial remission*, vgPR) erreicht haben, durch eine Verlängerung der Überlebenszeit nach Tandemtransplantation im Vergleich zur Einfachtransplantation profitieren könnten. Ganz besonders relevant für die Nutzenbewertung ist auch die GMMG-HD2-Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde und als einzige Phase 3-Studie einmal versus zweimal Melphalan 200 mg/m² mit jeweils nachfolgender autologer SZT verglichen hat. Die Ergebnisse der Studie³ zeigen, dass trotz Nachbeobachtung von mehr als 11 Jahren im Median die Überlebenskurven fast deckungsgleich verlaufen. Diese zeigten für die Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben keine signifikanten Unterschiede.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) enthielt zur Frage der Tandemtransplantation bei Myelompatientinnen und -patienten folgende Aussage: „Patienten, die nach der ersten Transplantation keine vgPR erreichen, profitieren von der Durchführung einer Tandemtransplantation (Verlängerung des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens).“ (Anmerkung des G-BA: verwiesen wird auf die Untergruppenanalysen der IFM94-Studie und der Bologna-96-Studie).

Eine aktualisierte Leitlinienversion der DGHO⁴ (Version 2013) enthält folgende Bewertung: „Insgesamt ist die Datenlage zum Stellenwert der Tandemtransplantation nicht eindeutig. Retrospektive Subgruppenanalysen, Langzeitanalysen und Ergebnisse weiterer, nicht vollpublizierter Studien (GMMG-HD2, DSMM-1, MAG95) ergeben ein uneinheitliches Bild. Aktuelle Studienkonzepte nehmen diese offene Fragestellung auf. Ein persistierendes monoklonales Protein nach erster Transplantation wird oft als Indikator für eine zweite Hochdosischemotherapie gesehen.“

Im Jahr 2005 wurden Behandlungsleitlinien von der nordischen Myelomstudiengruppe und dem britischen Komitee für Standards in der Hämatologie veröffentlicht⁵. Zum Stellenwert autologer Tandemtransplantation heißt es übersetzt: „Der Nutzen geplanter autologer Tan-

³ Mai E, Benner A, Bertsch U, Brossart P, Hänel A, Kunzmann V, Naumann R, Neben K, Egerer G, Ho A, Hillengass J, Raab M, Neubauer A, Peyn A, Ko Y-D, Peter N, Scheid C, Goldschmidt H: Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 731–741.

⁴ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Multiples Myelom, Leitlinie. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@_@view/html/index.html
Zugriff am: 19.04.2016

⁵ Smith A, Wisloff F, Samson D et al.: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006; 132: 410-451.

demtransplantationen ist zurzeit unklar. Eine alternative Behandlungsmöglichkeit besteht darin, ausreichend Stammzellen zu sammeln und den Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs eine zweite Transplantation anzubieten“.

Im „Education Book“, welches zum Kongress im Dezember 2005 von der US-amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) herausgegeben wurde, wurde folgende Empfehlung und Bewertung der Daten veröffentlicht⁶ (übersetzt): *„Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass autologe Tandemtransplantationen das progressionsfreie Überleben verbessern, mit unterschiedlichem Einfluss auf das Gesamtüberleben. Zwei klinische Studien sprechen dafür, dass eine zweite Transplantation den größten Nutzen bei Patientinnen und Patienten aufweist, die keine CR, nCR oder vgPR (> 90% Reduktion des Paraproteins im Serum) erreichen. Deshalb erscheint das Vorgehen, dieser Untergruppe eine zweite Transplantation anzubieten, sinnvoll.“*

Von der internationalen Myelomarbeitersgruppe (IMWG) unter Beteiligung von zwei deutschen Experten (Prof. Hermann Einsele, Prof. Nicolaus Kröger) wurden im Jahr 2011 Bewertungen und Empfehlungen zur autologen Transplantation von Myelompatientinnen und -patienten veröffentlicht.⁷ Die Empfehlung zur Anwendung der Tandemtransplantation lautet übersetzt: *“Angesichts der neuerlich verfügbaren, besonders wirksamen Medikamente wird der Stellenwert der einfachen im Vergleich zur zweifachen autologen SZT in prospektiven randomisierten Studien reevaluiert, beispielsweise in einer laufenden Studie unter Leitung des Knochenmarktransplantationsstudienetzwerks. In der Zwischenzeit empfiehlt die IMWG, eine zweite zeitgerechte autologe SZT bei Patientinnen und Patienten in Erwägung zu ziehen, die eine vgPR oder ein noch besseres Ansprechen nach der ersten autologen SZT nicht erreichen.“*

Die Frage des Nutzens oder eines möglichen Schadens der autologen Tandemtransplantation ist aufgrund der verfügbaren Daten noch nicht abschließend beurteilbar. Dies gilt insbesondere für den gleichzeitigen Einsatz neuer Medikamente wie IMiDe (immunmodulatorische Arzneimittel) und Proteasom-inhibitoren vor autologer SZT zur Remissionsinduktion und nach autologer SZT zur Remissionserhaltung in der Erstlinientherapie.

Für die vorliegende Fragestellung als relevant werden zwei laufende Studien eingestuft. Eine Phase 3-Studie (BMT CTN 0702 / NCT01109004) untersucht u. a. den Vergleich einer einfachen mit einer zweifachen autologen SZT und wird an Zentren in den USA durchgeführt. Laut aktuellem Studieneintrag ist die Rekrutierung abgeschlossen und der Abschluss der Studie für 2020 vorgesehen. Geprüft wird, ob bei Gabe neuer Medikamente (IMiDe und / oder Bortezomib) zur Induktion vor autologer SZT und zur Remissionskonsolidierung oder –erhaltung nach autologer SZT die autologe Tandemtransplantation noch einen Stellenwert hat. Metaanalysen zeigen, dass durch eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid (wie Lenalidomid ein Medikament aus der Gruppe der IMiDe) im Anschluss an eine autologe SZT die Überlebenszeit bei Myelompatientinnen und -patienten verlängert werden kann.

Die 4-armige, deutsche Studie DSMM XIV (NCT01685814) unter der Studienleitung von Prof. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg) vergleicht u. a. bei Patientinnen und Patienten, bei denen das Ansprechen nach erster autologer SZT mindestens einer vgPR entspricht, den Stellenwert einer zweiten autologen SZT im Vergleich zur einfachen autolo-

⁶ Reece DE: An Update of the Management of Multiple Myeloma: The Changing Landscape. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 353–9.

⁷ Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood 2011; 117(23):6063-73.

gen SZT vor einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Primärer Endpunkt für die Induktionstherapie ist die Remissionsrate, für die Konsolidierungstherapie das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren. Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt. Die Rekrutierung von 406 Patientinnen und Patienten ist bis Mai 2020 geplant.

Zusammenfassend ist der Nutzen der autologen Mehrfachtransplantation bei Multiplem Myelom noch nicht abschließend beurteilbar, bietet aber aus Sicht des G-BA für die angesprochene Patientengruppe das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Aufgrund der derzeit laufenden genannten Studien, deren Erkenntnisse voraussichtlich eine abschließende Bewertung des Nutzens erlauben, setzt der G-BA seine diesbezüglichen Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse aus.

A-1.1.2.2 Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie

Es gibt publizierte Auswertungen methodisch hochwertiger klinischer Studien zum Vergleich einer allogenen SZT mit einer autologen SZT in der Erstlinientherapie bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Familienspenders. Auch wenn die Studienergebnisse nicht einheitlich günstigere Überlebensraten für die allogene SZT belegen, gibt es Hinweise, dass Patientinnen und Patienten, die ein Transplantat von einem HLA-identischen Familienspender erhalten haben, langfristig von einer allogenen Transplantation durch eine Senkung des Rezidivrisikos profitieren könnten. Die prospektiv vergleichende Studie (Bruno 2007), die nach Bewertung des IQWiG als einzige ein geringes Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Überleben aufweist, zeigte einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und ereignisfreien Überleben, der in einer Spätauswertung mit einer Nachbeobachtung von 7 Jahren bestätigt wurde (Giaccone 2011). Als zweite Studie zeigte jetzt auch die Langzeitauswertung der Studie Björkrand 2011 mit einer medianen Nachbeobachtung von 96 Monaten ab einem Zeitpunkt von 8 Jahren ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil. Beide Studien setzten im Studienarm mit allogener Transplantation ein weitgehend identisches autolog-allogenes Hybridprotokoll mit Melphalan 200 mg/m² vor autologer SZT gefolgt von einer Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gray (in einer Studie zusätzlich Fludarabin 90 mg/m²) vor allogener SZT ein. Allerdings zeigen die Studienauswertungen übereinstimmend auch eine höhere therapieassoziierte Morbidität und wahrscheinlich auch Mortalität bei allogener SZT.

Die Leitlinie der DGHO enthält folgende Aussagen zur allogenen SZT⁴: *„Die allogene Stammzelltransplantation ist der einzige kurative Ansatz zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Ein Graft-versus-Myeloma-Effekt durch dabei transplantierte immunkompetente Zellen konnte nachgewiesen werden. Dieser lässt sich durch spätere Donorlymphozytengaben weiter verstärken. Stellenwert und Zeitpunkt einer allogenen Stammzelltransplantation werden derzeit im Rahmen von Studien evaluiert. Patienten mit der Option einer allogenen Stammzelltransplantation sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine europäische Konsensuskonferenz empfiehlt bei jüngeren Patienten und fehlender Komorbidität und gutem Ansprechen auf Salvagetherapie bei einem Frührezidiv nach autologer SZT (< 1 Jahr) die allogene SZT.“*

In einem systematischen Review der „International Myeloma Working Group“ (IMWG)⁸ ist folgende Empfehlung zur allogenen SZT enthalten (übersetzt): *„Weitere Studien zur allogenen SZT sollten zum Ziel haben, den Transplantat-gegen-Tumor-Effekt zu verbessern und die durch allogene SZT bedingte Morbidität und Mortalität zu vermindern. Der Einsatz neuer Medikamente nach allogener SZT könnte diesen Effekt verstärken. Allerdings müssen die genauen Wirkmechanismen noch erforscht werden und der optimale Zeitpunkt und die Dosierung dieser Medikamente noch bestimmt werden. Neue Behandlungsstrategien sollten in prospektiven Studien bei speziellen Untergruppen von Patientinnen und Patienten erforscht werden. Aufgrund der hochauflösenden HLA-Typisierung und verbesserter Supportivtherapie sind Behandlungsergebnisse und Toxizität bei verwandten und nicht verwandten Spendern vergleichbar. Allogene dosisreduzierte SZT sollte nur im Rahmen einer klinischen Studie empfohlen werden.“*

In einer Publikation aus dem Jahr 2016, die sich speziell auf die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem Multiplem Myelom bezieht, empfiehlt die IMWG bei Rezidiv nach autologer SZT in der Erstlinientherapie klinische Studien zum Vergleich einer allogenen SZT mit der best möglichen medikamentösen Therapie unter Einschluss von Kombinationen mit neuen Medikamenten⁹. Die Behandlungsempfehlung der IMWG für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem Multiplem Myelom nach der Erstlinientherapie lautet: *„Wir empfehlen allogene SZT bevorzugt für Hochrisikopatientinnen und -patienten in Betracht zu ziehen, größtenteils („largely“) unter Einschluss in klinische Studien. Angesichts fehlender, konsistenter Daten zum Beleg der Überlegenheit von allogener SZT im Vergleich zu autologer Tandemtransplantation und Bedenken wegen der behandlungsbedingten Sterblichkeit trotz dosisreduzierter Konditionierung und wegen des GvHD-Risikos in den bisher veröffentlichten Studienauswertungen sind Überlegungen zur Behandlung mit allogener SZT innerhalb oder außerhalb klinischer Studien nur vertretbar nach Information und Einwilligung der Patientin oder des Patienten in diese Behandlung bei Betonung („outlining“) des Risikos für behandlungsbedingte Mortalität und GvHD“* (deutsche Übersetzung).

Zum Vergleich einer allogenen mit einer autologen SZT in der Erstlinientherapie von Myelompatientinnen und -patienten sind weltweit zahlreiche Studien aktiv. Davon stammen folgende zwei Studien aus Deutschland:

Die Studie NCT00777998 unter der Leitung von Prof. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf) wird unter der Teilnahme von ca. 20 weiteren deutschen Transplantationszentren durchgeführt. Patientinnen und Patienten, für die ein passender Spender maximal 4 Wochen nach erster autologer SZT gefunden wird, erhalten eine allogene SZT. Zusätzlich werden in Abhängigkeit von der Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) und einer eventuellen GvHD-Symptomatik Spenderzellen verabreicht. Patientinnen und Patienten ohne passenden Spender erhalten eine Therapie mit Melphalan 200 mg/m² sowie autologer SZT, welche nach 2 Monaten wiederholt wird. Beide Arme erhalten ab Tag 120 eine Thalidomidhaltung für maximal 2 Jahre. Als primärer Endpunkt wird das ereignisfreie Überleben nach 4 Jahren, als sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben untersucht. Die Rekrutierung von 220 Patientinnen und Patienten war geplant und ist mittlerweile beendet. Eine Auswertung ist frühestens ab dem Jahr 2017 zu erwarten.

⁸ Lokhorst H, Einsele H, Vesole D et al.: International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4521–30.

⁹ Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al.: Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2015 [Epub ahead of print].

Die Studie NCT01685814 (DSMM XIV) unter der Studienleitung von Prof. Hermann Einsele, (Universitätsklinikum Würzburg) rekrutiert unter Teilnahme von ca. 30 weiteren deutschen Transplantationszentren. Alle Patientinnen und Patienten erhalten nach Randomisation zwei verschiedene Induktionsprotokolle („RAD“ [bestehend aus Lenalidomid, Doxorubicin, Dexamethason] oder „VRD“ [bestehend aus Lenalidomid, Bortezomib, Dexamethason]) und anschließend Melphalan 200 mg/m² sowie eine autologe SZT. Die weitere Therapie hängt vom Ansprechen ab. Bei Patientinnen und Patienten mit mindestens vgPR erfolgt eine zweite Randomisation für entweder die zweite Gabe von Melphalan 200 mg/m² plus Lenalidomiderhaltungstherapie für 3 Jahre oder eine alleinige Lenalidomiderhaltungstherapie für 3 Jahre. Bei Patientinnen und Patienten mit schlechterem Ansprechen erfolgt die zweite Randomisation für entweder die zweite Gabe von Melphalan 200 mg/m² plus Lenalidomiderhaltungstherapie oder für eine allogene SZT plus Lenalidomiderhaltungstherapie für 3 Jahre. Primärer Endpunkt für die Induktionstherapie ist die Remissionsrate (erste Randomisation) und für die Konsolidierungstherapie das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren. Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt. Die Rekrutierung von 406 Patientinnen und Patienten bis Mai 2020 ist geplant.

Zusammenfassend deutet die Datengrundlage nach Auffassung des G-BA darauf hin, dass der mögliche Nutzen der allogenen SZT bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie den zu erwartenden Schaden aufgrund der therapieassoziierten Nebenwirkungen überwiegen könnte und somit das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besteht. Da noch nicht abschließend geklärt ist, ob die vorliegenden Daten zu HLA-identischen Familienspendern auf die Nutzung von HLA-kompatiblen Fremdspendern übertragbar ist und welche Fallkonstellationen von einer allogenen SZT profitieren könnten, die zuvor genannten laufenden Studien jedoch die noch fehlenden Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, setzt der G-BA in Erwartung dieser Studienergebnisse die Beratungen gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO aus.

A-1.1.2.3 Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie

Bei Patientinnen und Patienten mit primär refraktären oder rezidierten Myelomen, in der Regel nach Vorbehandlung mit autologer SZT, stellt sich genau wie in der Erstlinientherapie die Frage, ob die allogene SZT mit einem Nutzen im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie unter Einschluss neuer Arzneimittel wie IMiDe und Bortezomib ggf. auch kombiniert mit nachfolgender erneuter autologer SZT verbunden ist. Zum Stellenwert der allogenen SZT in diesem Anwendungsgebiet gibt es nur Studien niedriger Evidenz mit teilweise erheblichem Verzerrungspotenzial, wobei bei einigen Patientinnen und Patienten in den genannten Studien rezidivfreie Überlebenszeiten von mehr als fünf Jahren beobachtet wurden.

Bei der Bewertung sind die deutlichen therapieassoziierten Risiken im Verhältnis zum kurativen Potenzial der Behandlung in einer Behandlungssituation mit schlechter Prognose und wenigen therapeutischen Alternativen zu berücksichtigen. Da diese Bewertung anhand der verfügbaren Daten nicht abschließend möglich ist, der G-BA aber insgesamt von einem Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ausgeht, hat der G-BA mangels laufender relevanter Studien zu diesem Anwendungsgebiet die Möglichkeit einer Erprobungsstudie in Betracht gezogen. Ein mit Vertretern der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) und der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT) stattgefundenes Gespräch zeigt eine zustimmende Haltung der maßgeblichen Studiengruppen zu einer G-BA-Erprobungsstudie. Daher setzt der G-BA die Beratungen zur allogenen SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie aus und initiiert eine Erprobungs-

studie, in deren Ausgestaltung die Ergebnisse des Gesprächs mit den Studiengruppen eingeflossen sind.

A-1.1.2.4 Maßgeblichkeit von Medizinprodukten bei der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie

Gemäß § 3 Abs. 1 Anlage IV zum 2. Kap. Verfo (Kostenordnung für § 137e Abs. 6 SGB V [KostO]) hat der G-BA in einem Aussetzungsbeschluss nach 2. Kap. § 14 Abs. 2 Verfo (Aussetzung im Hinblick auf Erprobungs-Richtlinien) festzulegen, ob § 137e Abs. 6 SGB V wegen der Maßgeblichkeit eines Medizinprodukts anzuwenden ist und somit die Finanzierung der Erprobung unter Beteiligung der betroffenen Medizinproduktehersteller erfolgen muss.

Als Kernmerkmal und prägendes Element der allogenen SZT, und somit maßgeblich für deren Anwendung, ist das körperfremde Stammzelltransplantat anzusehen. Stammzellzubereitung sind jedoch den Gewebezubereitungen gemäß § 4 Abs. 30 des Arzneimittelgesetzes zuzuordnen, so dass dieses für die Methode maßgebliche Element kein Medizinprodukt darstellt. Folglich beruht die technische Anwendung der allogenen SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie **nicht** maßgeblich auf einem Medizinprodukt.

A-1.1.3 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist im Abschlussbericht unter Abschnitt D dokumentiert.

Aus den Stellungnahmen hat sich keine Änderung des Beschlusses ergeben.

A-1.1.4 Bürokratiekostenermittlung

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

A-1.1.5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
29.04.2004		Antrag des VdAK / AEV
17.08.2004	Plenum (G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V)	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags
17.08.2004	Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) (stationär)	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
12.10.2004	UA MB (stationär)	Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
11.11.2004		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
31.12.2004		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
15.03.2005	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 Verfo

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
19.09.2011		IQWiG-Abschlussbericht an G-BA
28.06.2012	UA MB (sektorenübergreifend) ¹⁰	Auftragsgemäße Abnahme (i.S.e. Plausibilitätsprüfung) des IQWiG-Abschlussberichts gemäß 2. Kapitel § 8 Abs. 1 lit. b) Spiegelstrich 3 VerfO
31.07.2012 – 03.07.2014	AG SZT	Beratungen zur sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit
28.08.2014	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit einer Update-Recherche in Form eines Rapid Reports
30.03.2015		IQWiG-Rapid Report
28.05.2015	UA MB	Bestellung eines externen Sachverständigen bzgl. einer laufenden Studie
26.06.2015	AG SZT	Gespräch mit externem Sachverständigen bzgl. einer laufenden Studie
29.10.2015	UA MB	Bestellung von externen Sachverständigen bzgl. einer möglichen Erprobungsstudie
22.01.2016	AG SZT	Gespräch mit externen Sachverständigen bzgl. einer möglichen Erprobungsstudie
19.05.2016	AG SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Fertigstellung der sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der ersten Einschätzungen • Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit, der BKE sowie der Gesamtbewertung • Fertigstellung des Beschlussentwurfs und des Entwurfs der tragenden Gründe sowie Erstellung der ZD
23.06.2016	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V
28.07.2016		Schriftliche Stellungnahme der BfDI
01.08.2016		Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer
01.08.2016		Schriftliche Stellungnahme der DGHO
01.08.2016		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
31.08.2016	AG SZT	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
23.09.2016	UA MB	Anhörung
12.10.2016 31.10.2016	AG SZT	Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen und abschließende AG-Beratungen
08.12.2016	UA MB	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen, abschließende Beratung der Beschlussentwürfe u. der Tragenden Gründe sowie der ZD

¹⁰ Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
19.01.2017	Plenum	Beschlussfassung

A-1.1.6 Fazit

Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom

Die Mehrzahl methodisch hochwertiger klinischer Studien, die sich alle auf die Erstlinientherapie beziehen, zeigt keinen Überlebensvorteil der autologen Tandemtransplantation für das Gesamtkollektiv im Vergleich zur einfachen Anwendung dieser Behandlung. Andererseits weisen explorative Untergruppenanalysen von zwei Studien übereinstimmend darauf hin, dass eine autologe Tandemtransplantation für Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen schlechter als vgPR nach erster autologer SZT einen Überlebensvorteil bieten könnte und damit eine erforderliche Behandlungsalternative darstellen könnte. In Kenntnis von zwei maßgeblichen Studien (NCT01109004 und DSMM XIV / NCT01685814), deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung als relevant eingestuft werden, setzt der G-BA in Erwartung der Ergebnisse dieser Studien das Beratungsverfahren zu dieser Fragestellung bis zum 30.06.2022 aus.

Da eine autologe Mehrfachtransplantation keine spezielleren intra- oder periprozeduralen Voraussetzungen erfordert als eine Einfachtransplantation, sondern es vielmehr um die richtige Indikationsstellung geht, sieht der G-BA in diesem Fall kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 Satz 2 VerfO. Der G-BA verzichtet daher darauf, die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V zu verbinden.

Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie bei Multiplem Myelom

Für jüngere Patientinnen und Patienten mit HLA-identischem Familienspender und gutem Allgemeinzustand gibt es Studienauswertungen, die Hinweise auf einen Nutzen der allogenen SZT im Sinne einer Überlebenszeitverlängerung aufgrund einer niedrigeren Rezidivrate trotz erhöhter transplantationsassoziierten Risiken geben. Allerdings sind die bislang veröffentlichten Studienergebnisse widersprüchlich, da andere Studienauswertungen den Überlebensvorteil nicht belegen konnten und teilweise sogar tendenziell günstigere Behandlungsergebnisse mit autologer SZT in der Erstlinientherapie beschrieben. Zu berücksichtigen ist, dass sich der wahrscheinliche Vorteil einer niedrigeren Rezidivrate nach allogener SZT erst nach längerer Nachbeobachtung in einen Überlebensvorteil überträgt. Für eine abschließende Methodenbewertung ist es deshalb noch deutlich zu früh. Dazu sollten weitere Auswertungen bereits publizierter Studien mit längerer Nachbeobachtung und Auswertungen neuer, aktuell noch laufender Studien, auch zu allogener SZT mit nicht verwandten Spendern abgewartet werden. Insbesondere die beiden laufenden deutschen Studien NCT00777998 und DSMM XIV/ NCT01685814 werden als relevant eingestuft und die Beratungen zu dieser Indikation in Erwartung der Studienergebnisse bis zum 30. Juni 2022 ausgesetzt.

Die Beschlussfassung wird nach 2. Kap. § 14 Abs. 1 Satz 2 VerfO G-BA mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden.

Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie bei Multiplem Myelom

Aufgrund der Datenlage ist eine abschließende Nutzenbewertung zu dieser Methode zurzeit nicht möglich. Studien niedriger Evidenz mit teilweise erheblichem Verzerrungspotenzial zeigen sowohl Vor- als auch Nachteile auf. Der G-BA geht insgesamt von dem Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aus. Gegenwärtig konnten keine maßgeblichen laufenden Studien identifiziert werden, die erlauben würden, bei Vorliegen der Ergebnisse eine abschließende Nutzenbewertung vorzunehmen. Daher initiiert der G-BA zu dieser Fragestellung eine Erprobungsrichtlinie und setzt die Beratungen zu der Methode für 15 Jahre ab dem Inkrafttreten der Erprobungsrichtlinie aus.

Dabei regelt der G-BA auf Grundlage von 2. Kap. § 22 Abs. 1 Satz 4 VerfO für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen, nach § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung.

National und international wird empfohlen, die in diesem Richtlinienbeschluss adressierten Behandlungsmethoden in klinischen Studien durchzuführen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen und damit eine Fortentwicklung der Behandlungsmethoden zu ermöglichen. Der G-BA fordert daher alle Leistungserbringer auf, wann immer möglich sich an den genannten laufenden bzw. geplanten Studien zu beteiligen.

A-1.2 Beschluss zur Änderung der KHMe-RL

veröffentlicht im Bundesanzeiger am: 12. April 2017 (BAnz AT 12.04.2017 B2)

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 beschlossen:

- I. Die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 15. September 2016 (BAnz AT 22.12.2016 B2), wird wie folgt geändert:

In der Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind) werden

1. im Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) nach der Nummer 11.1 folgende Nummern 11.2 und 11.3 angefügt:
 - „11.2 Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom
Beschluss gültig bis 30. Juni 2022
 - 11.3 Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie
Beschluss gültig bis 30. Juni 2022
(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“
2. im Abschnitt B (Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V) nach Nummer 1.1 folgende Nummer 2 angefügt:
 - „2. Stammzelltransplantation
 - 2.1 Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie

Beschluss gültig bis 15 Jahre ab dem auf den Tag der Veröffentlichung der Richtlinie zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie im Bundesanzeiger folgenden Tag (verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“.

- II. Die technische Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie beruht nicht maßgeblich auf einem Medizinprodukt.
- III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach 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 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2 Tragende Gründe und Beschluss zur Erprobungsrichtlinie

A-2.1 Tragende Gründe zur Erprobungsrichtlinie

A-2.1.1 Rechtsgrundlagen

Gemäß § 137c Absatz 1 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) nach § 137e SGB V, wenn die Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V ergibt, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Der G-BA regelt in der Erp-RL die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

A-2.1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1.2.1 Hintergrund

Dem G-BA liegt ein Antrag auf Bewertung der Stammzelltransplantation (SZT) bei Multiplem Myelom gemäß § 137c Absatz 1 Satz 1 SGB V vom 29. April 2004 vom Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK)/Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) vor. Insgesamt lässt sich auf Basis der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens bei unzureichender Erkenntnislage für eine abschließende Nutzenbewertung ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen für die allogene SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie ableiten (siehe Tragende Gründe zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung).

A-2.1.2.2 Zu § 1 Zielsetzung

In Satz 1 wird vorgegeben, dass der G-BA durch die Erprobungsstudie in die Lage versetzt werden soll, die in der o. g. Nutzenbewertung festgestellte Evidenzlücke zu schließen. Der G-BA hat sich versichert, dass keine laufenden Studien vorliegen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Die für die Studiendurchführung zuständige unabhängige wissenschaftliche Institution muss gemäß Satz 2 sicherstellen, dass die Erprobungsstudie nach Maßgabe dieser Richtlinie konzipiert, durchgeführt und ausgewertet wird. Hierdurch ist sichergestellt, dass der G-BA nach Studienabschluss und – auswertung eine abschließende Nutzenbewertung durchführen und eine Richtlinienentscheidung treffen kann.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

Die nachfolgenden Studieneckpunkte sind mit anerkannten Fachexperten aus Deutschland in einem Expertengespräch beim G-BA am 22. Januar 2016 weitestgehend abgestimmt worden.¹¹

A-2.1.2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Rahmen der Bewertung des Nutzens festgestellte Erkenntnislücke adressiert.

Zu der Methode der allogenen SZT jenseits der Erstlinientherapie bei Multiplem Myelom gibt es derzeit keine wissenschaftliche Erkenntnisse, die für eine abschließende Nutzenbewertung ausreichend sind. Um den therapeutischen Nutzen der allogenen SZT bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom nach Progress oder Rezidiv des Tumors unter oder nach der Erstlinientherapie bewerten zu können, soll daher in einer prospektiven, randomisiert-kontrollierten Erprobungsstudie überprüft werden, ob die Methode im Vergleich zur Zweitlinientherapie bestehend aus medikamentöser Tumorthherapie ergänzt durch Hochdosischemotherapie und autologer SZT einen Vorteil im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte hat.

Mit dieser Vorgabe wird im Sinne der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

¹¹ Die Dokumentation des Expertengesprächs ist im Kapitel B-8.3 der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zur Stammzelltransplantation beim Multiplem Myelom enthalten.

A-2.1.2.4 Zu § 3 Population

§ 3 bestimmt, dass nur Patientinnen und Patienten, die sämtliche der folgenden Merkmale erfüllen, in die Erprobungsstudie eingeschlossen werden sollen:

Erläuterung zu Spiegelstrich 1

Bei Diagnose eines multiplen Myeloms werden in der Regel Untersuchungsablauf und Diagnosekriterien an den Vorschlägen der internationalen Myelomarbeitersgruppe (IMWG) ausgerichtet.¹²

Erläuterung zu Spiegelstrich 2

Die Diagnose eines Rezidivs oder Progresses eines multiplen Myeloms erfolgt in der Regel ebenfalls auf Grundlage der IMWG-Kriterien.¹³

Erläuterung zu Spiegelstrich 3

Bei Patienten, die bereits in der Erstlinie, z. B. im Rahmen einer klinischen Studie, mit allogener SZT behandelt worden sind, besteht eine andere Ausgangslage. Hier würde sich ggf. die Frage des Stellenwertes einer allogenen Zweittransplantation ergeben, was aber nicht der Fragestellung dieser Studie entsprechen würde.

Erläuterung zu Spiegelstrich 4

Die Studienpopulation soll den Versorgungsalltag widerspiegeln und so eine möglichst hohe Versorgungsrelevanz erreichen. Eine Einengung auf ein „ideales“ Patientenkollektiv mit besonders günstigen Prognosefaktoren und einem minimalen therapieassoziierten Risiko würde dies verhindern. Außerdem werden durch die Übertragung der Verantwortung für den sachgerechten Studieneinschluss auf die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt sonst häufiger vorkommende Protokollverstöße vermieden, wenn geringe Abweichungen von üblicherweise gewählten Einschlusskriterien wie Altersgrenze, Laborwerte oder Funktionsparameter bestimmter Organe bestehen.

Erläuterung zu Spiegelstrich 5

In der Regel sollte die Entscheidung zum Studieneinschluss nach zwei Zyklen Induktionstherapie jenseits der Erstlinientherapie getroffen werden. Allerdings sollen auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden können, die entweder schon nach einem Zyklus Induktionstherapie ein Ansprechen zeigen oder die bereits mehr als zwei Zyklen Induktionstherapie erhalten haben und eine Remission oder stabile Erkrankung entsprechend IMWG-Kriterien erreicht haben.¹³ Es sollte im Studienprotokoll festgelegt werden, welche maximale Anzahl von Induktionszyklen jenseits der Erstlinientherapie vor Studieneinschluss akzeptiert wird.

Als primäre Rezidiv- bzw. Induktionstherapie wird nach aktuellem Erkenntnisstand (06/2016) die Kombination Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason vorgeschlagen. Carfilzomib wurde in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den G-BA am 2. Juni 2016 mit dem Ergebnis eines Zusatznutzens bewertet, der jedoch nicht quantifizierbar war, da zum Zeitpunkt der Bewertung die wissenschaftliche Datenlage eine quantifizierbare Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund ausstehender Studienergebnisse nicht zuließ. Es wurde zwar ein signifikanter

¹² Dimopoulos M, Kyle R, Fermand JP et al.: Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood 117 (18): 4701–5, 2011

¹³ Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B et al.: Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011, 117 (18): 4691–5.

Überlebensvorteil für die Zugabe von Carfilzomib zu Lenalidomid und Dexamethason bestätigt (HR 0,79, $p=0,0182$), aufgrund unzureichender Dauer der Nachbeobachtung konnte ein Vorteil der medianen Überlebenszeit in Monaten aber nicht angegeben werden.¹⁴ Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt kann auch andere Protokolle einsetzen, insbesondere bei Kontraindikationen oder Hinweisen auf Resistenzen für die genannten Medikamente.

Erläuterung zu Spiegelstrich 6

Ein Einverständnis der Patientin oder des Patienten zur Studienteilnahme nach angemessener Aufklärung („informed consent“) entspricht den Grundsätzen der guten klinischen Praxis (ICH-GCP), den Vorschriften des AMG zum Patientinnen- und Patientenschutz (§ 40 Abs. 2) und ist nach der Rechtsprechung des BSG Voraussetzung für eine Leistung der GKV (Urteil des BSG vom 17.12.2013, B 1 KR 70/12 R, Rand-Nr. 27).

A-2.1.2.5 Zu § 4 Intervention

Zu Absatz 1

Bislang gibt es keine Daten, die belegen, welche Anzahl von Zyklen einer Induktionschemotherapie vor allogener SZT bei rezidiviertem Myelom optimal ist. Einerseits ist es sinnvoll, ein möglichst gutes Ansprechen vor allogener SZT zu erreichen, da dies ein günstiger Prognosefaktor ist, andererseits steigt mit zunehmender Dauer der Chemotherapie das Risiko für schwerwiegende Infektionen und für Resistenzen bzw. ein Rezidiv der Myelomerkrankung. Mitentscheidend für die Anzahl der Zyklen der Induktionschemotherapie ist auch die Zeit, die man bis zum erfolgreichen Abschluss der Spendersuche benötigt. Setzt man ein Protokoll ein, welches eine autolog-allogene Hybridtransplantation vorsieht, würde man die Induktionschemotherapie eher früher abbrechen, da noch Hochdosischemotherapie und autologe SZT der allogenen SZT vorgeschaltet ist.

Bei einer allogenen SZT wird zusammen mit dem Stammzelltransplantat das gesamte Immunsystem der Spenderin oder des Spenders übertragen, welches die patienteneigenen Immunzellen ersetzt. Im Transplantat sind auch ausdifferenzierte, immunkompetente T-Zellen enthalten. Diese Spender-T-Zellen können häufig ein Nachwachsen der Leukämie- bzw. Tumorzellen der Patienten verhindern und damit die Rückfallrate senken (englisch: Graft versus Leukemia effect, GvL)). Leider verursachen sie häufig auch eine Abstoßungsreaktion des Organismus durch das Spenderimmunsystem (englisch: Graft-versus-host-disease, GvHD). Eine GvHD kann akut oder chronisch verlaufen. Sie ist schwer behandelbar und kann bei schwerer Ausprägung auch lebensbedrohlich sein. Behandlungsziel ist deshalb, durch prophylaktische Maßnahmen das Auftreten einer GvHD zu verhindern. Ein Faktor, von dem die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer GvHD abhängt, ist der Grad an Übereinstimmung in bestimmten immunologisch relevanten Zellmerkmalen zwischen Spendern und Empfängern. Diese Merkmale werden auch als humane Leukozytenantigene (HLA) oder Proteine des Major Histocompatibility Complex (MHC) bezeichnet. Je größer das „Mismatch“, also je mehr genetische Unterschiede zwischen Spendern und Empfängern vorliegen, desto größer ist das GvHD-Risiko. Daher wird in Satz 2 vorgegeben, in welcher Reihenfolge nach einer geeigneten Spenderin oder einem geeigneten Spender für ein allogenes Stammzelltransplantat in der Erprobungsstudie gesucht werden soll.

¹⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib vom 2.Juni 2016, <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/#tab/beschluesse>, Zugriff am 24.10.2016.

HLA-kompatibel bedeutet nach dem Konsensus der deutschen Fachgesellschaften ein vollständige Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Patientin oder Patient mit der Spenderin oder dem Spender bei hochauflösender Typisierung (4-Digit-Ebene) für mindestens die HLA-Merkmale A, B, C, DRB1 und DQB1 (10/10-Identität) („vollkompatibel) oder 9/10-Identität (9/10-teilkompatibel).¹⁵ Auch die europäische Gesellschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (EBMT) fasst Spenderinnen und Spender mit 10/10- und 9/10-Identität unter der Gruppe „well matched“ zusammen.¹⁶

Zunächst werden die Kernfamilie (Eltern und Geschwister) typisiert. Findet sich hier eine medizinisch geeignete, HLA-kompatible Spenderin oder ein geeigneter, HLA-kompatibler Spender, ist die Spendersuche beendet. Dies entspricht dem üblichen Vorgehen und die HLA-Typisierung der Kernfamilie ohne Identifizierung einer geeigneten Spenderin oder eines geeigneten Spenders wurde zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) und dem Zentralen Knochenmarkspenderregister Deutschland (ZKRD) als Voraussetzung für die Finanzierung von Suchen nach nicht verwandtem Spenderinnen und Spendern vertraglich vereinbart.¹⁷

Können keine HLA-kompatiblen verwandten oder nicht verwandten Spender identifiziert werden, ist auch eine haploidentische allogene SZT (also eine Transplantation von Stammzellen Verwandter ersten Grades, die mindestens eine fünfzigprozentige Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen aufweisen) mit entsprechend angepasster, mindestens in Phase-2-Studien geprüfter GvHD-Prohylaxe, möglich.

Die möglichst frühzeitige Behandlung mit allogener SZT sollte angestrebt werden (Satz 3), um einem erneuten Rezidiv zuvorzukommen und den Umfang der Vorbehandlung zu begrenzen, da fehlende Remission und umfangreiche Vorbehandlung (erkennbar u. a. an der Anzahl vorheriger Behandlungen mit Hochdosischemotherapie und autologer SZT) vor allogener SZT ungünstige Prognoseparameter sind.¹⁸

¹⁵ Müller CR et al.: Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation
www.dag-kbt.de/content/public/KonsensusSpenderauswahl2013.pdf, Zugriff am: 18.04.2016.

¹⁶ Ljungman P, Bregni M, Brune M et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010, 45 (2): 219–34.

¹⁷ Überenahmevereinbarung zwischen Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland (ZKRD) und Deutsche Knochenmarkspenderdatei, Stiftung Knochenmark- und Stammzellspende Deutschland gemeinsam (nachfolgend Dateien genannt) und AOK-Bundesverband, Bundesverband der Betriebskrankenkassen, IKK-Bundesverband, Deutsche Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See, Spitzenverband der landwirtschaftlichen Sozialversicherung, Verband der Ersatzkassen e. V. gemeinsam (nachfolgend Spitzenverband der Krankenkassen genannt) und GKV-Spitzenverband zum Eintritt des GKV-Spitzenverbandes in die „Vereinbarung über die nationale und internationale Suche nach nicht verwandten Spendern von Blutstammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut“ (GKV-Vereinbarung) zwischen dem ZKRD, den Dateien und den Spitzenverbänden der Krankenkassen vom 01.01.2006 (Anlage 4 in der Fassung vom 16.01.2008) anstelle der Spitzenverbände der Krankenkassen (trat in Kraft mit Wirkung vom 01.01.2010).

¹⁸ Crawley C, Lalancette M, Szydlo R et al.: Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. Blood 2005, 105 (11): 4532–9.

Die Aussagesicherheit einer randomisierten Studie hängt maßgeblich davon ab, dass alle Patientinnen und Patienten entsprechend der Zuordnung nach Randomisation („intention to treat“) ausgewertet werden (Satz 4).¹⁹

Zu Absatz 2

Die Verfügbarkeit mehrerer Konditionierungsprotokolle steigert die Akzeptanz des Studienprotokolls bei den in Betracht kommenden Zentren. Auch mindestens ein dosisintensiveres Konditionierungsprotokoll sollte angeboten werden, nachdem in den letzten Jahren damit gute Ergebnisse erzielt wurden.²⁰ Sämtliche im Studienprotokoll vorgeschlagene Konditionierungsprotokolle müssen in Phase 2- oder 3-Studien geprüft worden sein, ohne dass sich Anhaltspunkte für kritische oder inakzeptable Toxizität ergaben, um das Risiko für eingeschlossene Patientinnen und Patienten so gering wie möglich zu halten.

Das autolog-allogene Hybridprotokoll mit Melphalan 200 mg/m² vor autologer SZT und Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gray vor allogener SZT ist das einzige, für welches in randomisierten Studien in der Erstlinientherapie ein Überlebensvorteil im Vergleich zu autologer SZT belegt wurde.^{21,22,23} Entwickelt wurde das Protokoll zunächst für die Zweitlinientherapie, allerdings in einer nicht-vergleichenden Studie, so dass Aussagen zum Einfluss auf die Überlebenszeit in dieser Therapielinie nicht möglich sind.²⁴

Wenn sich jedes Zentrum auf ein dosisreduziertes und ein dosisintensives Protokoll festlegen muss, vermindert dies die Verzerrungswahrscheinlichkeit bei nicht randomisierter, vergleichender Auswertung der unterschiedlichen Konditionierungsprotokolle im Rahmen einer explorativen Subgruppenanalyse.

Zu Absatz 3

Eine GvHD-Prophylaxe mit Ciclosporin A, Kurzkurs-Methotrexat und Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin (ATG) entspricht dem evidenzbasierten Standard bei allogener SZT mit nicht-verwandten HLA-kompatiblen Spendern.²⁵ In einer klinischen Studie der Phase 3 hat ATG in der Dosis von 3 x 10 mg/kg in Kombination mit Ciclosporin A und Kurzkurs-Methotrexat auch bei allogener SZT mit HLA-identischen Familienspendern

¹⁹ Kabisch M, Ruckes C, Seibert-Grafe M et al.: Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011, 108 (39): 663–8.

²⁰ Kröger N, Einsele H, Wolff D et al.: Myeloablative intensified conditioning regimen with in vivo T-cell depletion (ATG) followed by allografting in patients with advanced multiple myeloma. A phase I/II study of the German Study-group Multiple Myeloma (DSMM). *Bone Marrow Transplant* 2003, 31 (11): 973–9.

²¹ Bruno B, Rotta M, Patriarca F et al.: A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007, 356 (11): 1110–20.

²² Björkstrand B, Iacobelli S, Hegenbart U et al.: Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2011, 29 (22): 3016–22.

²³ Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B et al.: Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 2013, 121 (25): 5055–63.

²⁴ Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F et al.: Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003, 102 (9): 3447–54.

²⁵ Ziakas PD, Zervou FN, Zacharioudakis IM et al.: Graft-versus-host disease prophylaxis after transplantation: a network meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9 (12): e114735–e114735.

eine vergleichbare Wirksamkeit im Hinblick auf die Verminderung der Rate extensiver chronischer GvHD gezeigt.²⁶

Zu Absatz 4

Eine Erhaltungstherapie mit einem immunmodulatorischen Arzneimittel (IMiD) bewirkt nach autologer SZT eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, wie mehrere Metaanalysen belegen.²⁷ Die zugrunde liegenden Phase 3-Studien wurden allerdings alle in der Erstlinien-therapie und nicht in der Rezidivtherapie durchgeführt.

Ziel der Studie ist die Bewertung des Nutzens der allogenen SZT. Wünschenswert ist deshalb ein Studiendesign, welches die gleiche medikamentöse Erhaltungstherapie in beiden Armen vorsieht. Andernfalls wäre es schwer zu bewerten, ob Unterschiede in der Überlebenszeit auf die Art der Transplantation oder Unterschiede in der Erhaltungstherapie zurückzuführen sind.

Zu Absatz 5

Die Remission nach allogener SZT kann durch Gabe von Spenderlymphozyten vertieft und damit möglicherweise die Überlebensrate verbessert werden.²⁸

Zu Absatz 6

Patientinnen und Patienten sollen nach erneutem Rezidiv die nach Wahl ihrer behandelnden Ärztin oder ihres behandelnden Arztes optimale Therapie erhalten können. Aufgrund der langen Laufzeit der Studie bei ständig neu entwickelten Medikamenten für die Therapie rezidivierter Myelome erscheint eine Einengung der Therapie eines Myelomprogresses unter oder nach Ende der Behandlung gemäß Studienprotokoll durch bestimmte Vorgaben nicht sinnvoll. Zu erwarten ist, dass sich auch die weitere Therapie an evidenzbasierten Standards ausrichtet, so dass gravierende Unterschiede zum Standardarm nicht wahrscheinlich sind.

A-2.1.2.6 Zu § 5 Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Die Chemotherapie zur Behandlung eines Myelomrezidivs wird in der Regel bis zum erneuten Rezidiv bzw. Progress fortgesetzt (siehe auch Fachinformation von Carfilzomib). Eine Konsolidierung mit Hochdosischemotherapie und autologer SZT sollte allerdings vor Eintritt eines erneuten Rezidivs durchgeführt werden, da diese Behandlung bei möglichst tiefer Remission mit den günstigsten Behandlungsergebnissen verbunden ist.²⁹ Die Fortsetzung der Induktionschemotherapie bis zum maximalen Ansprechen ist deshalb ein sinnvolles Vorgehen.

Eine randomisierte Studie hat gezeigt, dass bei Patientinnen und Patienten mit erstem Rezidiv eines multiplen Myeloms durch erneute Behandlung mit Hochdosischemotherapie (Melphalan 200 mg/m²) und autologer SZT im Vergleich zu alleiniger konventioneller Chemo-

²⁶ Kröger N, Solano C, Wolschke C et al.: Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2016, 374 (1): 43–53.

²⁷ Ye X, Huang J, Pan Q et al.: Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013, 8 (8): e72635–e72635.

²⁸ Kröger N, Badbaran A, Lioznov M et al.: Post-transplant immunotherapy with donor-lymphocyte infusion and novel agents to upgrade partial into complete and molecular remission in allografted patients with multiple myeloma. *Exp Hematol* 2009, 37 (7): 791–8.

²⁹ Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M et al.: Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials. *J Clin Oncol* 2009, 27 (34): 5720–6.

therapie ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben erreicht wird.³⁰ Bei einer medianen Nachbeobachtung von 31 Monaten lebten in beiden Armen noch mehr als 50% der Patientinnen und Patienten. Die Differenz für diesen Endpunkt war nicht signifikant (HR für Tod 0,62, 95%-Konfidenzintervall 0,3 – 1,27, p=0,10). Ob sich bei längerer Nachbeobachtung eine signifikante Differenz im Gesamtüberleben zeigen wird, bleibt abzuwarten. In diese Studie wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits in der Erstlinie mit autologer SZT behandelt worden waren und bei denen der Zeitraum zwischen erster autologer SZT und Rezidiv bzw. Progress mindestens 18 bzw. nach Änderung des Protokolls 12 Monate betragen hatte. Ob eine erneute Behandlung mit Melphalan auch dann sinnvoll ist, wenn ein Rezidiv oder Progress innerhalb von zwölf Monaten eintritt, ist bislang nicht systematisch untersucht worden und aufgrund einer möglichen Resistenzentwicklung, die durch ein Frührezidiv angezeigt werden könnte, fraglich. In diesem Fall sind im Rahmen der Erprobung daher auch andere Vorgehensweisen zulässig.

Melphalan hat sich in einer Dosis von 200 mg/m² zur Hochdosistherapie im Vergleich zu einem Protokoll mit Ganzkörperbestrahlung mit 8 Gray plus Melphalan 140 mg/m² bei autologer SZT von Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom aufgrund besserer Überlebensraten bei geringerer Toxizität als überlegen erwiesen.³¹

Zu Absatz 2

Nach Behandlung mit autologer SZT ist eine Erhaltungstherapie mit einem IMiD mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit verbunden (siehe Begründung zu § 4 Absatz 4).

Zu Absatz 3

Wie zu § 4 Absatz 6 bereits begründet, sollte die Therapie nach erneutem Rezidiv bzw. Progress nicht im Protokoll festgeschrieben werden. Auch eine Behandlung mit allogener SZT sollte zugelassen werden, da dies bei Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzten die Akzeptanz des Protokolls erhöht. Es ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse nicht maßgeblich dadurch verzerrt werden, dass Patientinnen und Patienten im Vergleichsinterventionsarm im Sinne eines „Cross Over“ mit einer allogenen SZT behandelt werden, da die Ergebnisse einer allogenen SZT in weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium eines Myeloms ungünstig sind³² und der Anteil von allogenen transplantierten Patientinnen und Patienten im Vergleichsinterventionsarm deshalb insgesamt gering sein dürfte.

A-2.1.2.7 Zu § 6 Endpunkte

Zu Absatz 1

Zu erwarten ist, dass nach allogener SZT aufgrund der höheren therapiebedingten Sterblichkeit (TRM) im Vergleich zum Standardarm in den ersten 1 – 3 Jahren die Überlebensrate schlechter ist und erst langfristig, aufgrund einer erwarteten niedrigeren Rezidivrate, ein

³⁰ Cook G, Williams C, Brown JM et al.: High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014, 15 (8): 874–85.

³¹ Moreau P, Facon T, Attal M et al.: Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood* 2002, 99 (3): 731–5.

³² Gahrton G, Tura S, Ljungman P et al.: Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1995, 13 (6): 1312–22.

Überlebensvorteil möglich ist. Deshalb ist für die Nutzenbewertung das Langzeitüberleben entscheidend. Nach aktuellem Erkenntnisstand ist ein Zeitraum von 5 Jahren angemessen.

Zu Absatz 2

Die wesentliche Wirkung, die von einer Behandlung mit allogener SZT erwartet wird, besteht in einem Transplantat-gegen-Myelom-Effekt, durch den das Rezidivrisiko signifikant vermindert und damit die Möglichkeit einer Langzeitremission oder Heilung eröffnet wird. Da die meisten Rezidive nach allogener SZT innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre auftreten, kann die Auswertung des Endpunkts „progressions- oder rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren“ einen ersten Hinweis geben, ob die Prüfhypothese eines Überlebensvorteils durch niedrigere Rezidivrate aufgehen könnte. Daher ist eine Interimsanalyse durchzuführen und deren Ergebnisse sind dem G-BA zur Entscheidung über die vorzeitige Wiederaufnahme der Beratungen vorzulegen. Die Interimsanalyse soll erst nach Abschluss der Rekrutierung erfolgen, um eine etwaige Einflussnahme auf den Rekrutierungsverlauf und das damit verbundene Verzerrungspotenzial zu vermeiden.

Zu Absatz 3

Das progressions- oder rezidivfreie Überleben ist zusätzlich nach Abschluss der Studie als sekundärer Endpunkt für das Gesamtkollektiv auszuwerten.

Da die Diagnose eines Rezidivs aufgrund von Laborparametern erhoben wird, ist daraus keine Aussage zur Lebensqualität abzuleiten. Die Lebensqualität kann nach allogener SZT durch Entwicklung einer schweren chronischen GvHD langfristig erheblich eingeschränkt sein. Deshalb ist die Lebensqualität neben der Langzeitüberlebensrate für die Nutzenbewertung von besonderer Relevanz und es ist auf eine lückenlose Erhebung unter Einbeziehung validierter Erhebungsinstrumente hinzuwirken. Ergänzend kommt der konsequenten Erfassung der unerwünschten Wirkungen, insbesondere der Rate und des Ausmaßes chronischer GvHD, eine entscheidende Bedeutung zu.

Die Endpunkte „Ansprechrate“, „Rezidivrate“ und „progressions- oder rezidivfreies Überleben“ sollen nach den Kriterien der IMWG erhoben werden.

Zu Absatz 4

Explorative Untergruppenanalysen zu versorgungsrelevanten Fragestellungen sollen Hinweise auf weitere Verbesserungsmöglichkeiten der Behandlung mit allogener SZT geben. Mindestens durchzuführen sind Untergruppenanalysen in Abhängigkeit

- vom Spendertyp (z. B. HLA-Kompatibilität, Verwandtschaftsgrad, CMV-Status, Spenderalter und -geschlecht),
- vom jeweils eingesetzten Konditionierungsprotokoll,
- vom Remissionsstatus vor allogener SZT,
- vom Alter der Patientin oder des Patienten (z. B. < 60 Jahre oder 60 – 70 Jahre oder > 70 Jahre) und
- vom Allgemeinzustand der Patientin oder des Patienten (z. B. nach Status der „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG) 0 bzw. 1 bzw. ≤ 2)
- von der Rezidivtherapie (insbesondere unter Berücksichtigung des Einflusses von neuen medikamentösen Therapieoptionen).

Weiterhin denkbar sind explorative Untergruppenanalysen in Abhängigkeit

- vom Karyotyp und molekularen Markern sowie
- von der Dauer der Erstremission (z. B. < oder > 24 Monate).

A-2.1.2.8 Zu § 7 Studientyp und Beobachtungszeitraum*Zu Absatz 1*

In Absatz 1 ist geregelt, dass der Studientyp eine randomisierte, kontrollierte Studie sein muss, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet und bei der vorliegenden Fragestellung durchführbar ist. Früher war bei Studien zur allogenen SZT das Prinzip der genetischen Randomisation üblich. Grundlage der Zuordnung war die Verfügbarkeit einer Spenderin oder eines Spenders. Klassischerweise wurde dabei die Kernfamilie der Patientin oder des Patienten HLA-typisiert und bei Identifikation eines genotypisch HLA-identischen Spenders oder einer Spenderin die Patientin oder der Patient dem Arm mit allogener SZT zugeordnet und andernfalls dem Standardarm mit Chemotherapie und ggf. auch autologer SZT („donor versus no donor“). Da früher bei maximal 30 % aller Patientinnen und Patienten eine HLA-identische Geschwisterspenderin oder ein entsprechender Spender verfügbar war, hatte dieses Vorgehen den Vorteil, dass in den Transplantationsarm so viele Patientinnen und Patienten wie möglich eingebracht werden konnten und es vermieden wurde, Patientinnen und Patienten trotz passenden Spenders nicht zu transplantieren. Diese „schicksalhafte“ Zuordnung erfreute sich in der Regel einer hohen Akzeptanz.

Dieses Vorgehen ist künftig aber aus folgenden Gründen nicht mehr optimal:

1. Bei „genetischer“ Randomisation ist eine Verzerrung möglich, wenn in Abhängigkeit von dem Zustand der Patientin oder des Patienten mehr oder weniger konsequent die Typisierung aller Mitglieder der Kernfamilie durchgeführt wird.
2. Heute stammen bei den meisten allogenen Transplantationen die Stammzellen von nicht verwandten Spendern. Hier ist viel weniger eindeutig, was eine „passende“ Spenderin oder ein „passender“ Spender ist, je nachdem wie die Typisierung technisch durchgeführt wird und welche HLA-Differenzen man bereit ist zu akzeptieren.
3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die Spendersuche erfolgreich abgeschlossen werden kann, liegt heute bei ca. 90 %³³, auch weil mittlerweile die Anzahl an haploidenten Spenden erhöht werden konnte. So würde das klassische Vorgehen, alle Patientinnen und Patienten mit passender Spenderin oder passendem Spender dem Interventionsarm zuzuteilen, einen zahlenmäßig viel zu geringen Kontrollarm übrig lassen.

Deshalb soll in der Studie das klassische Randomisationsverfahren angewandt werden. Der geringe Anteil von Patientinnen und Patienten ohne geeignete Spenderin oder geeigneten Spender wird das Studienergebnis nicht relevant beeinflussen.

³³ Bei ca. 20% aller Patientinnen und Patienten steht ein HLA-identischer Familienspender zur Verfügung. Bei den übrigen 80% kann innerhalb von einem Monat für ca. 50% und innerhalb von 6 Monaten für ca. 80% ein passender nicht verwandter Spender gefunden werden. Diese Zahlen sind dem ZKRD-Jahresbericht von 2007/2008 entnommen

(http://www.zkrd.de/de/ueber_das_zkrd/jahresberichte.php, Zugriff am: 19.04.2016).

Leider ist in den aktuelleren Berichten die entsprechende Abbildung nicht mehr enthalten. Angesichts der ständig zunehmenden Anzahl weltweit registrierter Spenderinnen und Spender insgesamt und der vollständig HLA-typisierten Spenderinnen und Spender insbesondere, nimmt die Dauer der Fremdspendersuche permanent ab und die Erfolgswahrscheinlichkeit permanent zu.

Alter und Remissionstatus^{34,35} sind wichtige prognostische Merkmale, so dass eine Stratifikation bei Randomisation notwendig ist, um eine gleichmäßige Verteilung auf beide Arme sicherzustellen (Satz 3).

Zu Absatz 2

Eine multizentrische Studie ist notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung zu ermöglichen. Dafür sollten mindestens 20 Zentren an der Studie teilnehmen. Eine hohe Akzeptanz wird die Studie nur finden, wenn die deutschen Myelomstudiengruppen das Studienkonzept unterstützen.

Zu Absatz 3

Nach dem Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) über das Jahr 2014 lag die Zahl pro Jahr behandelter Myelompatientinnen und -patienten von 2010 bis 2014 zwischen 170 und 218.³⁶ Das DRST hatte der Arbeitsgruppe SZT des G-BA Daten zur Verfügung gestellt, deren Auswertung ergab, dass bei mindestens 63% der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit allogener SZT jenseits der Erstlinie durchgeführt worden war. Dies entspricht etwa 120 Patientinnen und Patienten pro Jahr. Die Angaben der Experten bei der Anhörung im G-BA bestätigten diese Schätzung mit einem Rekrutierungspotenzial von mehr als 100 Patientinnen und Patienten pro Jahr in Deutschland.

Zu Absatz 4

Die 5-Jahres-Überlebensraten nach allogener SZT bei Myelom im 1. oder höheren Rezidiv liegen bei ca. 20% bis 30%.^{37,38}

Es ist schwierig, Daten zu 5-Jahresüberlebensraten bei medikamentöser Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom zu erhalten, da in fast allen Medikamentenstudien die Nachbeobachtungszeit deutlich kürzer ist. Zu einer gepoolten Analyse von zwei Phase-3-Studien zur Rezidivtherapie, welche Lenalidomid plus Dexamethason (n=353) versus Placebo plus Dexamethason (n=351) verglichen, wurde eine Auswertung nach einer medianen Nachbeobachtung von 48 Monaten veröffentlicht.³⁹ 79% aller Patientinnen und Patienten waren mit mehr als einer Therapielinie vorbehandelt. 48% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten nach Progress des Myeloms Lenalidomid. Die 5-Jahresüberlebensrate lag in beiden Armen bei ca. 28% (abgelesen aus der Kaplan-Meier-Kurve). Eine Phase-1-/2-Studie untersuchte bei 76 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Myelom die Kombination Lenalidomid, liposomales

³⁴ Auner HW, Szydlo R, van Biezen A et al.: Reduced intensity-conditioned allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after autologous transplantation: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013, 48 (11): 1395–400.

³⁵ Gratwohl A: The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012, 47 (6): 749–56.

³⁶ Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2014. <http://www.drst.de/download/jb2014.pdf>, Zugriff am 19.04.2016.

³⁷ Kröger N, Shimoni A, Schilling G et al.: Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2010, 148 (2): 323–31.

³⁸ Einsele H, Schäfer HJ, Hebart H et al.: Follow-up of patients with progressive multiple myeloma undergoing allografts after reduced-intensity conditioning. *Br J Haematol* 121 2003, (3): 411–8.

³⁹ Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al.: Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2009, 23 (11): 2147–52.

Doxorubicin und Dexamethason.⁴⁰ 68% waren mit mehr als einer Therapielinie vorbehandelt. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei ca. 10% (abgelesen aus der Kaplan-Meier-Kurve).

Die Kollektive sind aufgrund erheblicher Unterschiede in den prognostisch relevanten Merkmalen erkennbar nicht miteinander vergleichbar. Eindeutig ist aber, dass ein Überlebensvorteil für allogene SZT, wenn überhaupt, nur langfristig zu erwarten ist und der Überlebensvorteil nicht mehr als 10% bis 20% betragen dürfte. Die Daten belegen außerdem, dass aktuell nicht gesichert ist, dass eine Behandlung mit allogener SZT in der Zweitlinie der Myelomtherapie mit einem Überlebensvorteil verbunden ist. Die geplante klinische Prüfung betrifft deshalb eine versorgungsrelevante Fragestellung.

Aufgrund der dafür notwendigen Fallzahl ist es nicht realistisch, den Nachweis eines Überlebensvorteils durch allogene SZT von weniger als 10% anzustreben.

A-2.1.2.9 Zu § 8 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen

Zu Absatz 1

In Absatz 1 ist geregelt, dass für die an der Erprobung teilnehmenden Krankenhäuser, sprich die Studienzentren, die Anforderungen der Anlage I des „Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ vom 19. Januar 2017 gelten. In dieser Anlage I sind Anforderungen an die Qualifikation und Verfügbarkeit des ärztlichen und nicht ärztlichen Personals, deren Zusammenarbeit sowie an die Krankenhausstruktur festgelegt, die für eine qualitätsgesicherte Versorgung von Myelompatientinnen und –patienten mit allogener SZT erfüllt sein müssen. Sie sind daher auch für die an der Erprobung teilnehmenden Studienzentren zwingende Voraussetzung für die Leistungserbringung und sind bei der Auswahl der Studienzentren durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu berücksichtigen.

Zu Absatz 2

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die in klinischen Studien erhobenen Daten glaubhaft sind.

Zu Absatz 3

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline⁴¹) ist notwendig. Eine Vollpublikation

⁴⁰ Lazaryan A, Hussein MA, Reu FJ et al.: Mature results of MM-011: a phase I/II trial of liposomal doxorubicin, vincristine, dexamethasone, and lenalidomide combination therapy followed by lenalidomide maintenance for relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol 2014, 89 (4): 349–54.

⁴¹ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3,

der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

Zu Absatz 4

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

A-2.1.2.10 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter des Studiendesigns und die Begründungen für die jeweilige Ausgestaltung im Rahmen seiner Beschlussfassung zum Studienprotokoll und während der Durchführung der Studie überprüfen.

A-2.1.3 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt D dokumentiert.

Aus den Stellungnahmen hat sich folgende Änderung des Beschlusses ergeben:

In § 6 („Endpunkte“) wurde folgender Absatz 2 eingefügt:

„Nach Abschluss der vollständigen Rekrutierung soll im Rahmen einer Interimsanalyse der Endpunkt „Progressions- oder rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren“ ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind dem G-BA vorzulegen. Der G-BA entscheidet nach Vorlage dieser Ergebnisse über eine vorzeitige Wiederaufnahme der Beratungen.“

A-2.1.4 Bürokratiekostenermittlung

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

A-2.1.5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerFO

Die vorläufige Fallzahlplanung beruht auf den 5-Jahres-Überlebensraten. Da bislang keine Daten vorliegen, die verlässliche Annahmen zur erhöhten Frühmortalität unter allogener SZT sowie zum langfristigen Überleben in beiden Interventionsarmen erlauben, wird die Überlebenszeit hier nicht berücksichtigt. Gleichwohl sollte dies im Rahmen der Fallzahlplanung sowie bei der Auswertung durch die wissenschaftlichen Institution berücksichtigt werden.

Die vorläufigen Annahmen zum erwarteten Effektunterschied beruhen daher auf den Studien von Kröger et al.^{42,43} mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 30-40% für die allogene SZT

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf, Zugriff am: 11.05.2016.

⁴² Kröger N, Shimoni A, Schilling G et al.: Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. Br J Haematol 2010, 148 (2): 323–31.

und von Dimopoulos et al.⁴⁴ mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20-30% für den Vergleichsarm sowie auf dem zu erwartenden medizinischen Fortschritt und der möglichen Verfügbarkeit neuer Medikamente.

Basierend auf der Annahme eines Effektunterschiedes von 10% wurden verschiedene Szenarien berechnet:

Unter konservativen Annahmen (Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$; **Power von $1-\beta = 90\%$**) führt die Variation der Überlebensraten zu Fallzahlen von etwa 800 Patientinnen und Patienten (angenommene Überlebensraten: allogene SZT 30% und autologe SZT 20%) oder 960 Patientinnen und Patienten (40% und 30%). Daraus ergibt sich bei einer geschätzten Rekrutierungsrate von 100 Patienten pro Jahr und einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren eine geplante Studiendauer zwischen 13 und 15 Jahren.

Unter alternativen Annahmen (Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$; **Power von $1-\beta = 80\%$**) führt die Variation der Überlebensraten zu Fallzahlen von etwa 600 Patientinnen und Patienten (angenommene Überlebensraten: allogene SZT 30% und autologe SZT 20%) oder 720 Patientinnen und Patienten (40% und 30%). Daraus ergibt sich bei einer geschätzten Rekrutierungsrate von 100 Patienten pro Jahr und einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren eine geplante Studiendauer zwischen 11 und 12 Jahren.

Gemäß Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien sind für große Studien (> 500 Teilnehmer) bei hohem studienspezifischen Mehraufwand ungefähre Kosten von 3000 bis 5000 € je Teilnehmer einzuplanen. Hierbei sind die direkten Kosten der Studienintervention nicht mit einberechnet. Auf Basis dieser Annahmen lassen sich für die verschiedenen Szenarien Studienkosten von etwa 1,8 Millionen € bis 4,8 Millionen € schätzen.

Da der G-BA in seinem Aussetzungsbeschluss nach 2. Kap. § 14 Abs. 2 VerfO festgelegt hat, dass die technische Anwendung der allogenen SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie nicht maßgeblich auf einem Medizinprodukt beruht und § 137e Abs. 6 SGB V somit keine Anwendung findet, wird gemäß § 3 Absatz 2 Satz 1 der Kostenordnung (Anlage IV zum 2. Kap. VerfO) die Finanzierung der Erprobung vom G-BA sichergestellt.

⁴³ Kröger N, Zabelina T, Klyuchnikov E et al.: Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. Bone Marrow Transplantation 2013, 48: 403–407.

⁴⁴ Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al.: Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia 2009, 23 (11): 2147–52.

A-2.1.6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
24.03.2016	UA MB	Beauftragung der AG SZT mit der Erstellung der Erp-RL
23.06.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Beratung der Ergebnisse der AG SZT (Erp-RL, Tragende Gründe) • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
01.08.2016		Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer
01.08.2016		Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
31.08.2016	AG SZT	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
23.09.2016	UA MB	Anhörung (mündliche Stellungnahmen)
12.10.2016 31.10.2016	AG SZT	Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen und abschließende AG-Beratungen
08.12.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Beschlussempfehlung an das Plenum (Erp-RL, Tragende Gründe, ZD)
19.01.2017	Plenum	Beschluss der Erp-RL

A-2.1.7 Fazit

Der G-BA beschließt die Richtlinie zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie.

A-2.2 Beschluss zur Erprobungsrichtlinie

veröffentlicht im Bundesanzeiger am: 12. April 2017 (BAanz AT 12.04.2017 B4)

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 folgende Richtlinie zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie beschlossen:

I.

„Richtlinie
des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Erprobung der
allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie
(Erprobungs-Richtlinie Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom; Erp-RL SZT MM)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) notwendigen Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür erforderliche Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Durch die Erprobung sollen Erkenntnisse für die Beantwortung der Frage erlangt werden, ob durch Behandlung mit allogener SZT (Intervention) bei dafür geeigneten Patientinnen und Patienten mit einem Multiplem Myelom nach Progress oder Rezidiv des Tumors unter oder nach der Erstlinientherapie im Vergleich zu einer Zweitlinientherapie mit Hochdosischemotherapie und autologer SZT (Vergleichsintervention) ein Vorteil im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erreicht werden kann.

§ 3 Population

In die Erprobungsstudie sollen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die sämtliche der folgenden Merkmale erfüllen:

- Diagnose Multiples Myelom,
- Rezidiv oder Progress des Multiplen Myeloms unter oder nach systemischer Erstlinientherapie,
- keine Vorbehandlung mit allogener SZT,

- nach Bewertung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes für Behandlung mit allogener SZT geeignet (ohne Altersbeschränkung),
- unter Induktionschemotherapie zur Behandlung des Rezidivs oder Progresses des Multiplen Myeloms muss eine Remission oder stabile Erkrankung erreicht sein und
- Zustimmung der Patientin oder des Patienten zur Studienteilnahme nach Aufklärung.

§ 4 Intervention

(1) ¹Im Interventionsarm soll die Induktionschemotherapie fortgesetzt werden und gleichzeitig die Suche nach einer Spenderin oder einem Spender für ein allogenes Stammzelltransplantat eingeleitet werden. ²In folgender Reihenfolge wird nach einer geeigneten Spenderin oder einem geeigneten Spender gesucht:

- a) HLA-kompatible Familienspenderinnen oder – spender,
- b) HLA-kompatible nicht-verwandte Spenderinnen oder Spender,
- c) haploidentische Familienspenderinnen oder -spender.

³Sobald eine oder ein nach Bewertung des Studienzentrums geeignete Spenderin oder geeigneter Spender verfügbar ist, wird die Suche beendet und eine allogene SZT möglichst frühzeitig durchgeführt. ⁴Wird keine geeignete Spenderin und kein geeigneter Spender gefunden, erfolgt die Behandlung wie im Vergleichsinterventionsarm gemäß § 5, die Behandlungsergebnisse werden aber dem Interventionsarm zugeordnet, die Auswertung erfolgt also nach Zuordnung durch Randomisation („intention to treat“).

(2) ¹Für die Konditionierungstherapie vor allogener SZT sollen den Studienzentren im Studienprotokoll mehrere in Phase-2- oder Phase-3-Studien geprüfte Therapieprotokolle zur Auswahl gestellt werden, darunter mindestens ein dosisintensiveres und ein dosisreduziertes Therapieprotokoll. ²Bei Erstellung des Studienprotokolls ist zu prüfen, ob unter den dosisreduzierten Therapieprotokollen auch ein Protokoll zur autolog-allogenen Hybridtransplantation (bestehend aus Melphalan 200 mg/m² und autologer SZT gefolgt von einer weiteren Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gray) enthalten sein soll. ³Jedes Zentrum muss sich vor Beginn der Erprobung auf jeweils ein dosisintensiveres und ein dosisreduziertes Therapieprotokoll festlegen.

(3) ¹Als Prophylaxe einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) sollen bei HLA-kompatiblen Spenderinnen und Spendern möglichst Ciclosporin A, Kurzkurs-Methotrexat und Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin (ATG) eingesetzt werden. ²Weitere Details zu der GvHD-Prophylaxe werden unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands im Studienprotokoll festgelegt.

(4) Bei Festlegung der weiteren Therapie nach allogener SZT sollen Erkenntnisse aus klinischen Studien berücksichtigt werden, in denen medikamentöse Erhaltungstherapien erprobt wurden.

(5) Die Gabe von Spenderlymphozyten soll in Abhängigkeit von Analysen des Chimärismus und der minimalen Resterkrankung (MRD) erfolgen.

(6) Im Falle eines Rezidivs oder Progresses nach allogener SZT ist die weitere Therapie freigestellt.

§ 5 Vergleichsintervention

(7) ¹Die Induktionschemotherapie wird im Vergleichsinterventionsarm bis zum maximalen Ansprechen fortgesetzt. ²Es soll eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan 200 mg/m² und eine autologe SZT folgen. ³Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv oder

Progress des Multiplen Myeloms innerhalb von zwölf Monaten nach einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan aufgetreten ist, kann ein anderes Vorgehen festgelegt werden.

(8) Bei Festlegung der weiteren Therapie nach autologer SZT sollen Erkenntnisse aus klinischen Studien berücksichtigt werden, in denen medikamentöse Erhaltungstherapien erprobt wurden.

(9) Im Falle eines Rezidivs oder Progresses nach autologer SZT ist die weitere Therapie freigestellt; auch eine Behandlung mit allogener SZT ist möglich.

§ 6 Endpunkte

(10)¹Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. ²Der Endpunkt soll fünf Jahre nach Durchführung der SZT im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm erhoben werden.

(11)¹Nach Abschluss der vollständigen Rekrutierung soll im Rahmen einer Interimsanalyse der Endpunkt „Progressions- oder rezidivfreies Überleben nach drei Jahren“ ausgewertet werden. ²Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind dem G-BA vorzulegen. ³Der G-BA entscheidet nach Vorlage dieser Ergebnisse über eine vorzeitige Wiederaufnahme der Beratungen.

(12) Sekundäre Endpunkte der abschließenden Analyse sollen mindestens sein:

- Progressions- oder rezidivfreies Überleben,
- Ansprechrate,
- Rezidivrate,
- Nicht-rezidivbedingte Sterblichkeit (NRM),
- Rate und Art nicht erwünschter Wirkungen, insbesondere auch Rate der moderaten und schweren chronischen GvHD nach allogener SZT und
- Lebensqualität.

(13) Es sollen explorative Untergruppenanalysen zu versorgungsrelevanten Fragestellungen durchgeführt werden, mindestens zu der Abhängigkeit eines möglichen Überlebensvorteils:

- vom Spendertyp,
- vom Konditionierungsprotokoll,
- vom Remissionsstatus der Patientin oder des Patienten vor allogener SZT,
- vom Alter und Allgemeinzustand der Patientin oder des Patienten und
- von der Rezidivtherapie.

§ 7 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(14)¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie handeln. ²Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in beide Studienarme soll mit verdeckter Zuordnung erfolgen. ³Bei der Randomisation soll mindestens stratifiziert werden nach Remissionsstatus und Alter.

(15)¹Es muss sich um eine multizentrische Studie handeln. ²An der Erprobung sollen als Studienzentren mindestens 20 Krankenhäuser in Deutschland teilnehmen. ³Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist auf eine möglichst breite Akzeptanz bei geeigneten deutschen Studienzentren zu achten.

(16)¹Eine Rekrutierung von 100 Patientinnen und Patienten pro Jahr soll angestrebt werden. ²Im Rahmen der Studie werden alle Patientinnen und Patienten für mindestens fünf Jahre

nachbeobachtet. ³Eine darüber hinaus gehende Nachbeobachtung aller Patientinnen und Patienten auch nach Studienende mit Langzeitauswertungen soll angestrebt werden.

(17) Bei der Fallzahlplanung soll eine Differenz von 10 % zugunsten des Interventionsarms in der fünf-Jahres-Rate im Gesamtüberleben zugrunde gelegt werden (Überlegenheits-Design).

(18) Eine regelmäßige Überprüfung der Daten durch ein „Data and Safety Monitoring Board“ ist vorzusehen.

§ 8 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen

(19) Die Studienzentren müssen die in Anlage I des „Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ des G-BA vom 19. Januar 2017 definierten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen.

(20) Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß des Studienprotokolls unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien („Good Clinical Practice“, ICH-GCP) erfolgt.

(21) ¹Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ²Die Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. ³Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ⁴Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sogenanntes „Peer-Review“) unterzogen werden, einzureichen.

(22) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.“

II. Die 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 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-3 Tragende Gründe und Beschluss zu den Maßnahmen zur Qualitätssicherung

A-3.1 Tragende Gründe zu den Maßnahmen zur Qualitätssicherung

A-3.1.1 Rechtsgrundlagen

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann gemäß 2. Kapitel (Kap.) § 14 Absatz (Abs.) 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom G-BA hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden.

Daneben hat der G-BA in der Folge einer Methodenbewertung nach § 137c SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens eine Erprobungsrichtlinie nach §137e SGB V zu beschließen, wenn der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Dabei kann der G-BA gemäß 2. Kap. § 22 Abs. 1 Satz 4 VerfO für Krankenhäuser, die nicht an der Erprobung teilnehmen, Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung regeln (vgl. § 137e Abs. 2 Satz 3 SGB V).

A-3.1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-3.1.2.1 Begründung für die Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Der G-BA hat zur allogenen Stammzelltransplantation (SZT) beim Multiplen Myelom in der Erstlinientherapie und jenseits der Erstlinientherapie eine Methodenbewertung gemäß § 137c SGB V durchgeführt. Im Ergebnis hat er festgestellt, dass der Nutzen der beiden Methoden nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten.

Allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom in der Erstlinientherapie:

Der G-BA setzt in Erwartung von Ergebnissen aus insbesondere zwei randomisierten deutschen Studien die Beschlussfassung für die allogene SZT in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms bis zum 30. Juni 2022 aus, da eine abschließende Methodenbewertung in Kenntnis der aktuellen Evidenzlage noch nicht möglich ist. Insbesondere Ergebnisse von zwei deutschen, noch laufenden Studien werden für eine abschließende Nutzenbewertung als relevant eingestuft. Zum einen handelt es sich dabei um die DSMM XIV-Studie (NCT01685814, Studienleitung Prof. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg), die unter Teilnahme von ca. 30 weiteren deutschen Transplantationszentren und mit einer geplanten Rekrutierung von 406 Patienten bis Mai 2020 den Einsatz einer allogenen Transplantation in der Erstlinientherapie prüft. Alle Patienten werden zunächst autolog transplantiert. Patienten mit schlechtem Ansprechen (schlechter als „sehr guter partieller Remission“, vgPR) werden in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: eine Gruppe wird mit Melphalan 200 mg/m² plus Lenalidomiderhaltung behandelt, die andere erhält eine allogene SZT plus Lenalidomid als Erhaltungstherapie. Die Nachbeobachtungszeit beträgt bis zu drei Jahre.

Zum anderen wartet der G-BA auf Ergebnisse der Studie NCT00777998 (Studienleitung Prof. Nicolaus Kröger, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf), die unter Teilnahme von ca. 20 weiteren deutschen Transplantationszentren stattfindet. Geprüft wird - auch hier in der Erstlinientherapie - der Einsatz einer allogenen SZT nach autologer SZT gegenüber einer autologen Tandemtransplantation (in beiden Armen Erhaltungstherapie mit Thalidomid) in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit eines passenden Spenders (genetische Randomisation). Eine Auswertung ist frühestens ab 2017 zu erwarten.

Daher setzt der G-BA die Beratungen zu der allogenen SZT beim Multiplen Myelom in der Erstlinientherapie bis zum voraussichtlichen Vorliegen der Ergebnisse aus und verzichtet auf die Initiierung einer eigenen Erprobungsstudie gemäß §§ 137c und 137e SGB V. Der Aussetzungszeitraum ist bis zum 30. Juni 2022 befristet.

Allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom jenseits der Erstlinientherapie:

Zu dieser Fragestellung gibt es nur Studien niedriger Evidenz mit teilweise erheblichem Verzerrungspotenzial. Da in einigen Studien aber Überlebenszeiten von mehr als fünf Jahren nach allogener SZT beobachtet wurden, geht der G-BA insgesamt von einem Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aus. Da eine Aussetzung gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO mangels fehlender relevanter laufender Studien nicht infrage kommt, beschließt der G-BA für die allogene SZT beim Multiplen Myelom jenseits der Erstlinientherapie unter Aussetzung der Beschlussfassung eine Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V. Dieser Beschluss ist befristet bis 15 Jahre nach Inkrafttreten der zugehörigen Erprobungsrichtlinie.

Nähere Erläuterungen zu den Aussetzungen finden sich in den Tragenden Gründen zum entsprechenden Beschluss.

Mit den o. g. Aussetzungen der Beschlussfassungen sollen bzw. können Anforderungen an die Qualität und Dokumentation der Leistungserbringung verbunden werden (gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 Spiegelstrich 2 VerfO bzw. § 137e Abs. 2 Satz 3 SGB V). Diese Anforderungen sind für alle Einrichtungen, die allogene Stammzellzubereitungen zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom außerhalb von klinischen Studien verwenden wollen, verbindlich. Ihre Einführung ist aus Sicht des G-BA insbesondere für die Behandlungen von Patientinnen und Patienten notwendig, die während des Aussetzungszeitraumes außerhalb von klinischen Studien behandelt werden, etwa weil die behandelnde Einrichtung nicht an einer solchen Studie teilnimmt oder ein Patienteneinschluss in eine Studie aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht möglich oder seitens der Patientinnen und Patienten nicht erwünscht ist. Da in diesen Behandlungsfällen die hohen Patientenschutzanforderungen der Studie nicht greifen, soll durch die vorliegenden Regelungen zur Qualitätssicherung sichergestellt werden, dass

- Krankenhäuser, in denen Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom mittels allogener SZT behandelt werden, über ausreichend Erfahrung verfügen,
- nur Krankenhäuser allogene Transplantationen bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom durchführen, die definierte Mindestanforderungen an die Struktur- und Prozessqualität erfüllen und
- die Patientinnen und Patienten vor der Behandlung über die Möglichkeit der Teilnahme am Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) zu informieren sind.

Um – auch angesichts der geringen Anzahl betroffener Patientinnen und Patienten – den Aufwand für betroffene Kliniken so gering wie möglich zu halten, hat der G-BA die Vorgaben der „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen“ der Bundesärztekammer, die gemäß Transfusionsgesetz sowie Transplantationsgesetz erstellt und am 17. Januar 2014 verabschiedet wurde, zur Grundlage der Qualitätssicherung gemacht. Die Richtlinie der Bundesärztekammer bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten, die mit SZT behandelt werden, unabhängig von der Indikationsstellung und dem angewandten SZT-Verfahren. Einige der Vorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer, die empfehlenden Charakter hat, sind durch den G-BA im Zuge der Aussetzung verbindlich festgeschrieben und konkret ausgestaltet worden.

A-3.1.2.2 Erläuterungen zu einzelnen Maßnahmen zur Qualitätssicherung

A-3.1.2.2.1 Beschluss

§ 2 Nachweisverfahren

Mit dem Beschluss wird auch ein Verfahren zum Nachweis der Erfüllung der verbindlichen Anforderungen der Anlage I des Beschlusses eingeführt. Hierzu regelt § 2 Absatz 1 des Beschlusses, dass der Nachweis anhand des Vordrucks nach Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Absatz 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) erstmals 3 Monate nach Inkrafttreten dieser Vereinbarung und danach im Rahmen der Pflegesatzverhandlung, zumindest einmal jährlich, zu erbringen ist. Grundlage der Dokumentation ist die Situation in dem Krankenhaus, wie sie zum Zeitpunkt der Übermittlung der Anlage II vorliegt. Die Anlage II stellt eine Operationalisierung der Qualitätsmerkmale dar und dient insofern der Klarheit der Nachweisführung. Sie ist daher auch die Grundlage bei Prüfungen durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK).

Der Beschluss zu Ziffer I enthält unter § 2 Absatz 2 Satz 1 eine Regelung zur Berechtigung des MDK, im Auftrag einer Krankenkasse die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses vor Ort zu prüfen. Dies entspricht dem derzeit üblichen Vorgehen zu Prüfungen des MDK. Durch das KHSG hat der Gesetzgeber in § 137 Absatz 3 SGB V dem G-BA die Aufgabe erteilt, in einer Richtlinie die Einzelheiten zu Kontrollen des MDK nach dem ebenfalls neu eingefügten § 275a SGB V zu regeln. Diese Richtlinienbestimmungen des G-BA werden derzeit erarbeitet. Bis diese beschlossen und in Kraft gesetzt sind, soll es daher bei der bisherigen Vorgehensweise bleiben, mit Inkrafttreten der Richtlinie auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i.V.m. § 275a SGB V hingegen sollen sich die Prüfungen nach dieser Richtlinie richten. Daher ist im zunächst geltenden Beschlusstext die Prüfung des MDK mittels der bislang üblichen Textierung aufgenommen, während unter Ziffer II des Beschlusses die genannte Richtlinie nach § 137 Absatz 3 SGB V in Bezug genommen ist. In Ziffer III ist sodann das gespaltene Inkrafttreten des Beschlusses hinsichtlich der Ziffern I und II geregelt. Die Änderungen des Beschlusses zu Ziffer I durch Ziffer II (Wechsel der Regelung zu den Prüfungen des MDK) - aufgrund der dann vorhandenen Richtlinie für die Prüfungen des MDK auf der Grundlage des § 275 a SGB V – wird von einem äußeren Ereignis, nämlich dem Inkrafttreten eben dieser Richtlinie des G-BA nach § 137 Absatz 3 SGB V abhängig gemacht. Das so vorgenommen gespaltene Inkrafttreten trägt dem Umstand Rechnung, dass mit § 275a SGB V eine speziellere Regelung für Prüfungen des MDK gegeben ist, diese indes bislang noch nicht operationalisiert ist. Sobald indes die Richtlinie des G-BA auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 SGB V zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung nach § 275a SGBV beschlossen und in Kraft getreten sind, sollen eben diese Regelungen zur

Anwendung kommen. Das gespaltene Inkrafttreten ist vorliegend auch zulässig, da die früher in Kraft tretenden Regelungen eigenständig anwendbar sind.

Der gesonderte Beschluss wird vorgesehen, da zur Zeit der Titel der Richtlinie nach § 137 Absatz 3 i.V.m § 275a SGB V noch nicht abschließend feststeht. Zur Herstellung der Normenklarheit soll in dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i.V.m § 275a SGB V das Inkrafttreten der Ziffer II dieses Beschlusses gesondert beschlossen werden.

Im Rahmen der Prüfungen sind die hiermit beauftragten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des MDK autorisiert, alle hierfür relevanten Unterlagen einzusehen und die Gegebenheiten vor Ort persönlich zu überprüfen. Dieses Recht bezieht sich auf alle Angaben der Anlage II.

In Satz 2 wird nochmals zum Ausdruck gebracht, dass der MDK die vollständigen Unterlagen, die zum Nachweis des Erfüllens der Voraussetzungen erforderlich sind, prüfen darf.

An Unterlagen kommen beispielsweise Stellenbesetzungspläne, Arbeitszeugnisse, Dienstpläne, Kooperationsverträge sowie Urkunden oder sonstige Nachweise, die etwa die Berechtigung zum Führen bestimmter beruflicher Bezeichnungen oder bestimmte berufliche Erfahrungen belegen, infrage.

Soweit ein Delta zu früheren Regelungen des G-BA betreffend die Überprüfung der Richtigkeit der Angaben vor Ort durch den MDK dem Wortlaut nach vorliegt, stellt dies kein inhaltliches Abweichen dieser Regelungen voneinander dar. Die Einfügung, dass eine entsprechende Prüfung nur im Auftrag einer Krankenkasse erfolgen kann, dient lediglich der Klarstellung. Auch in den früheren Regelungen wurde keine Befugnis zur eigenständigen Prüfung des MDK durch den G-BA normiert.

A-3.1.2.2.2 Anlage 1

A1 Qualifikation und Verfügbarkeit des ärztlichen Personals

Absatz 1:

Die Patientenbehandlung wird durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten gewährleistet. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als der im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls. Krankenhäuser dürfen auch Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung in die Behandlung der Patientinnen und Patienten einbeziehen, sofern eine Aufsicht durch Ärztinnen und Ärzte mit der geforderten Qualifikation gewährleistet ist und diese in alle wesentlichen Entscheidungen zur Behandlung eingebunden werden. Damit wird den Krankenhäusern eine qualifizierte Weiterbildung ermöglicht.

Absatz 2:

Eine Vorgabe der gegenständlichen Regelung ist, dass die ärztliche Leitung über ausreichend Kenntnisse und Erfahrungen verfügt. Dies gilt als nachgewiesen, sofern sie im Rahmen einer Vollzeitbeschäftigung in die Behandlung von mindestens 50 Patientinnen und Patienten mit einer allogenen SZT eingebunden war. Bei einer Teilzeitbeschäftigung erhöht sich die notwendige Beteiligung an der Versorgung dieser Patienten um den Anteil der Teilzeitreduktion. So muss beispielsweise im Rahmen einer 50%-igen Teilzeitbeschäftigung nachgewiesen werden, dass in dem anzurechnenden Beschäftigungszeitraum auf der Station insgesamt einhundert SZT durchgeführt wurden. Der Nachweis kann beispielsweise über ein Arbeitszeugnis erbracht werden.

Absatz 3:

Eine ununterbrochene Verfügbarkeit der ärztlichen Leitung oder ihrer Stellvertretung (mehr als eine Stellvertreterin oder Stellvertreter möglich) sowie von Fachärzten aus den aufgeführten Fachabteilungen für eine jederzeitige notfallmäßige Versorgung kann durch eine Rufbereitschaft geregelt werden, sofern eine kurzfristige Verfügbarkeit vor Ort – in der Regel innerhalb von 30 Minuten – gewährleistet ist.

Absatz 4:

In Absatz 4 werden allgemeingültige Vorgaben gemacht, die mit Blick auf die Verfügbarkeit von Fachärztinnen und Fachärzten der in den nachfolgenden Absätzen 5 bis 7 genannten Fachdisziplinen für die Behandlungen mit allogenen SZT bei Myelompatientinnen und -patienten gelten.

Die Verfügbarkeit des ärztlichen Personals der entsprechenden Fachdisziplinen kann einerseits durch eine eigene Fachabteilung des Krankenhauses sichergestellt werden. Satz 3 normiert diesbezüglich, was im Kontext dieses Beschlusses als Fachabteilung anzusehen ist. Die Fachabteilungsbezeichnungen in den nachstehenden Absätzen orientieren sich an den Gebiets- bzw. Schwerpunktbezeichnungen der Ärzte. Dem G-BA ist bekannt, dass sich Bundesländer bei der Ausweisung von Fachabteilungen nicht immer an den Gebiets- bzw. Schwerpunktbezeichnungen orientieren, etwa weil eine Rahmenplanung durchgeführt wird. Es wird daher vorkommen, dass entsprechende Teilgebiete nicht im Feststellungsbescheid eines Bundeslandes mit der Ausweisung der Fachabteilungen des Krankenhauses enthalten sind, Krankenhäuser aber durchaus über die genannten Fachabteilungen verfügen. In diesen Fällen ist vom Krankenhaus nachzuweisen, dass es sich bei den vorhandenen Fachabtei-

lungen um organisatorisch abgegrenzte, von Ärztinnen oder Ärzten eigenständig verantwortlich geleitete Abteilungen mit für den jeweiligen Fachbereich besonderen Behandlungseinrichtungen handelt.

Alternativ zur Sicherstellung der Verfügbarkeit der Anforderungen der Absätze 5, 6 und 7 durch eine eigene Fachabteilung des Krankenhauses, kann diese auch über ein anderes zugelassenes Krankenhaus, das über die entsprechende Fachabteilung verfügt, über eine vertragsärztliche Praxis oder über ein Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) gewährleistet werden. Dabei müssen uneingeschränkt auch die in den nachstehenden Absätzen 5 bis 7 für die jeweilige Fachdisziplin definierten Anforderungen (beispielsweise mit Blick auf die zeitliche Verfügbarkeit oder räumliche Nähe) erfüllt sein. In schriftlichen Kooperationsvereinbarungen sind die Details zur Kooperation, die die Einhaltung der Anforderungen des Beschlusses sicherstellen, niederzulegen (siehe auch A4 Absatz 1).

Absatz 5:

Buchstabe a: Die hier aufgeführten Einrichtungen müssen insbesondere im Falle von Notfallsituationen durch minimale Transportzeiten und -wege für sofortige Eingriffe bzw. die Versorgung mit bestrahlten Blutprodukten zur Verfügung stehen. Zudem muss die unmittelbare Durchführung bestimmter Untersuchungen der Patientin oder des Patienten möglich sein. Dies soll durch die Unterbringung der Einrichtungen zur Untersuchung und Behandlung des Patienten sowie der Transfusionsmedizin im selben Gebäudekomplex mit kurzen Transportwegen ermöglicht werden. Darunter ist zu verstehen, dass die verschiedenen Gebäude baulich miteinander verbundenen sein oder auf einem gemeinsamen Gelände liegen müssen. Durch diese Regelung sollen zeitliche Verzögerungen vermieden und Personenkontakte minimiert werden.

Buchstabe b: Die Verfügbarkeit der hier aufgeführten Fachdisziplinen ist auch für die notfallmäßige Versorgung der Patientinnen und Patienten notwendig. Es erscheint aber ausreichend, wenn die erforderlichen Ärztinnen und Ärzte bei Bedarf zu den Patientinnen und Patienten kommen. Patiententransporte sind in diesen Fällen zu vermeiden. Voraussetzung ist im Notfall eine kurzfristige Verfügbarkeit vor Ort, in der Regel innerhalb von 30 Minuten. In der Labormedizin genügt es, wenn die Untersuchungsproben kurzfristig dorthin transportiert werden können. Für die Mikrobiologie ist eine Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend.

Absatz 6:

Auch, wenn die ununterbrochene Verfügbarkeit einer Strahlentherapie nicht gewährleistet sein muss, ist dennoch sicherzustellen, dass eine Ganzkörperbestrahlung in unmittelbarer räumlicher Nähe zur Transplantationsstation erfolgen kann, wenn sie medizinisch notwendig ist. Im Zusammenhang mit der Behandlung des Multiplen Myeloms muss gewährleistet sein, dass Patientinnen und Patienten, die zur Vorbereitung auf eine allogene Stammzelltransplantation vor einer notwendigen Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gy in der Regel mit zytotoxischen und immunsupprimierenden Substanzen behandelt werden, unnötige Transportwege und -zeiten vermieden werden.

Dies liegt in dem durch die Konditionierungstherapie verursachten angegriffenen Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten begründet. Eine patientengerechte Versorgung ist lediglich dann gewährleistet, wenn eine Strahlentherapieeinrichtung unmittelbar vor Ort verfügbar ist. Längere Fahrzeugtransporte sind zur Minimierung des Patientenrisikos zu vermeiden.

Absatz 7:

Diese Fachdisziplinen müssen in aller Regel nicht notfallmäßig verfügbar sein, so dass eine Verfügbarkeit an Arbeitstagen jeweils mindestens in einem Zeitraum von acht Stunden ohne Bereitschaftsdienst ausreichend ist.

A2 Qualifikation und Verfügbarkeit des nichtärztlichen Personals

Absatz 1:

Die Anforderungen für die personelle Ausstattung auf der für Behandlungen mit allogener SZT eingerichteten Station (KMT-Station) sind so festgelegt, dass mindestens die Personalausstattung einer Intermediate-Care-Station (intensive pflegerische Betreuung mit der Möglichkeit zur Überwachung der Vitalfunktionen) gewährleistet ist und für Patientinnen und Patienten, die eine invasive Beatmungstherapie auf der KMT-Station erhalten, die personelle Betreuung wie auf einer Intensivstation vorgehalten wird. In ihren Empfehlungen zur Struktur und Ausstattung von Intensivstationen hat die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) Empfehlungen zur Pflegeausstattung auf Intensivstationen veröffentlicht⁴⁵. Mit Empfehlungsgrad 1A sind hiernach für zwei Pflegeplätze eine Pflegekraft pro Schicht erforderlich. Zur personellen Ausstattung von Intermediate Care Stationen ist eine Strukturempfehlung der DIVI angekündigt, steht aber noch aus. Die Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. fordert in einem Positionspapier hierfür einen Schlüssel von einer Pflegekraft für drei Plätze ein⁴⁶. Faktisch scheint eine Betreuung von einer Pflegekraft pro Schicht für 4 bis sechs Pflegeplätze auf Intermediate Care Stationen in Deutschland üblich zu sein⁴⁷, so dass der G-BA die Einhaltung dieses Betreuungsschlüssels als Mindestanforderung ansieht.

Absatz 2:

Um eine ausreichende Behandlungsqualität in allen Schichten zu gewährleisten, müssen auch für die Pflege ausreichend Stellen mit ausgewiesener Erfahrung in der Behandlung Stammzelltransplantierter verfügbar sein.

Absatz 3:

Die Ausnahmeregelung betrifft kurzfristige, nicht vorhersehbare Personalausfälle bei ohnehin bestehendem Personalengpass, wie z. B. akute Erkrankungen in der Urlaubszeit. In diesem Falle ist es möglich, dass die Betreuung der Patientinnen und Patienten Pflegepersonal mit einer geringeren als der geforderten Qualifikation für einen Zeitraum von maximal drei Monaten übertragen wird bzw. die Betreuung mit einem niedrigeren Personalschlüssel erfolgen kann. Damit soll gewährleistet werden, dass trotz Mangel an entsprechend Abs. 1 und 2 ge-

⁴⁵ Jorch G, Kluge S, Könige A et al. Empfehlungen zur Struktur und Ausstattungen von Intensivstationen. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. http://www.divi.de/images/Dokumente/Empfehlungen/Strukturempfehlungen/2011_StrukturempfehlungLangversion.pdf Zugriff am: 08.09.2015

⁴⁶ Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. zur Intermediate Care (IMC) – Ein Beitrag zur Qualitätssicherung der pflegerischen Versorgung im Krankenhaus. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. http://wordpress.p133885.webspaceconfig.de/wp-content/uploads/DGF_Stellungnahme_Intermediate_Care_2010.pdf Zugriff am: 08.09.2015

⁴⁷ Bause H, Burchardi H, Falke K et al. Intermediate Care: Entwicklung, Definition, Ausstattung, Organisation und mögliche Lösungen. Anästh Intensivmed 2002; 43:536-541.

fordertem Personal für einen überschaubaren Zeitraum, die hochkomplexe Stammzelltransplantationsbehandlung weitergeführt werden kann.

Diese Regel soll insbesondere sicherstellen, dass eine Weiterbehandlung von Patientinnen und Patienten, bei denen die Behandlung nach stationärer Aufnahme bereits begonnen wurde, ohne zeitliche Verzögerung weitergeführt werden kann.

Eine stationäre Neuaufnahme ist allerdings im gesamten Zeitraum der Nichterfüllung der Mindestanforderungen nur in dem Ausnahmefall zulässig, dass ein medizinisch notwendiger, zeitnaher Behandlungsbeginn der Patientin oder des Patienten in keinem anderen Transplantationszentrum, das die Anforderungen dieser QS-Maßnahmen erfüllt, möglich ist. In diesem Fall überwiegt die konkrete medizinische Dringlichkeit der Behandlung die Risiken, die mit einer Nichteinhaltung der Personalanforderungen einhergehen.

Absatz 4:

Die täglich mögliche Lieferung der infusionsfertigen Zytostatikazubereitungen ist nicht nur für die Patientenversorgung wichtig, sondern auch für den Arbeitsschutz des Pflegepersonals, um Infusionszubereitungen auf der Station und damit mögliche Kontaminationsrisiken zu vermeiden.

Absatz 5:

Die genannten Professionen sind für eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten und für eine sachgerechte Dokumentation der Behandlung notwendig.

Absatz 6:

Bei bettlägerigen Patientinnen und Patienten ist eine tägliche Physiotherapie notwendig um das Risiko für Infektionen, Thrombosen, Muskelatrophien und Kontraktionen des Bewegungsapparates zu verringern.

A3 Zusammenarbeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals

Es muss gewährleistet sein, dass mindestens von Montag bis Freitag (außer an Feiertagen) täglich Teambesprechungen durchgeführt werden, zu denen einmal pro Woche auch Physiotherapeutinnen oder Physiotherapeuten und Psychotherapeutinnen oder Psychotherapeuten und bei Bedarf weitere Professionen hinzugezogen werden. Ob die Teambesprechungen z. B. während der Visite auf dem Stationsflur oder anlässlich einer Übergabebesprechung im Personalraum durchgeführt werden, bleibt der Organisation des Krankenhauses überlassen. Die an der Teambesprechung teilnehmenden Personen sind auf einer Anwesenheitsliste zu dokumentieren. Das abgesprochene therapeutische Vorgehen ist in der jeweiligen Patientenakte zu dokumentieren.

A4 Anforderungen an das Krankenhaus

Absatz 1:

Eine schriftliche Kooperationsvereinbarung ist notwendig, um die Einhaltung der Anforderungen durch das Krankenhaus bei Kooperationen mit anderen Institutionen zu gewährleisten und überprüfen zu können. Dies erfordert regelmäßig detaillierte Regelungen zur Ausgestaltung der Kooperation, insbesondere zur Bereitstellung und zum Abruf etwaiger Kooperationsleistungen.

Absatz 2:

Das Robert Koch-Institut gibt regelmäßig aktualisierte Leitlinien heraus, die von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut entwickelt werden und als verbindliche Grundlage und Standard für die erforderlichen Präventionsmaßnahmen dienen⁴⁸. Die Aufgaben der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) sind in § 23 Abs. 1 Infektionsschutzgesetz („Nosokomiale Infektionen“) beschrieben.

Die in diesem Absatz beschriebenen baulichen Vorgaben beziehen sich auf die Anforderung, dass die für die Behandlungen mit allogener SZT eingerichtete Station (KMT-Station) keinen Durchgang zu anderen Bereichen des Krankenhauses bieten soll. Die HEPA-Filterung der Raumluft der Patientenzimmer und sanitären Einrichtungen haben den Empfehlungsgrad Ib. Sofern eine zentrale HEPA-Filterung der Raumluft des gesamten Stationstraktes erfolgt, ist ein Luftdruckgefälle zwischen Patientenzimmer und Stationsflur nicht notwendig, wohl aber ein Druckgefälle nach außen bei allen Zugängen zur Station.

Die KRINKO empfiehlt ferner eine regelmäßige Aufklärung und Schulung von Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern. Aufgrund der erheblichen Infektionsrisiken soll die Schulung von Patienten, Angehörigen und Besuchern in Bezug auf die konsequente Umsetzung von Standardhygienemaßnahmen und die Vermeidung spezieller Expositionen so früh wie möglich erfolgen (Kat IB).

Nach wie vor ist die Kreuzinfektion von Patientinnen und Patienten durch kontaminierte Hände eine der wichtigsten Ursachen nosokomialer Infektionen. Aus diesem Grund wird eine sorgfältige Schulung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter insbesondere in Bezug auf die Händehygiene empfohlen (Kat IA). Grundsätzlich erfolgt die Umsetzung der KRINKO-Empfehlungen durch das Qualitätsmanagementsystem des Krankenhauses, in dessen Entwicklung das Hygienefachpersonal und das Behandlungsteam eingebunden werden sollen. Dies gilt auch für die Reinigungspläne, die Schulung des Reinigungspersonals durch die Hygienefachkräfte sowie die Hygienepläne zur regelmäßigen Probenahme für mikrobiologische Überwachungskulturen.

Absatz 3:

Aufgrund des erhöhten Risikos lebensbedrohlicher Blutungen müssen jederzeit Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate kurzfristig verfügbar und eine Bestrahlung dieser Blutprodukte möglich sein.

Absatz 4:

Eine qualifizierte ambulante Nachbetreuung, die häufig in der vertragsärztlichen Versorgung nicht möglich ist, ist mit entscheidend für den Behandlungserfolg, da Patientinnen und Patienten noch für mindestens ca. 6 Monate nach allogener SZT immunsuppressiv behandelt werden müssen, beim Auftreten immunologischer Komplikationen sogar häufig für mehrere Jahre.

Das Krankenhaus muss deshalb gesonderte Räume für die ambulante Behandlung nach allogener SZT mit umfassenden Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten vorhalten. Patientinnen und Patienten, die hochgradig infektionsgefährdet sind, müssen isoliert behandelt und der Kontakt zu anderen Ambulanzpatienten verhindert werden. Es können auch Patientinnen und Patienten mit schwerer und langdauernder Immunsuppression aufgrund

⁴⁸ http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/KRINKO/krinko_node.html Zugriff am: 08.09.2015

anderer Ursachen wie z. B. SCID oder akuter Leukämie in der Phase der Knochenmarkhypoplasie nach Chemotherapie in diesem Räumen behandelt werden.

Falls Patientinnen und Patienten selbst ansteckende Infektionen haben oder der Verdacht darauf besteht, muss wiederum die Möglichkeit bestehen, sie in separaten Räumen ohne Kontakt zu den anderen Patientinnen und Patienten nach allogener SZT zu untersuchen und zu behandeln.

Absatz 5:

Meist beginnen schwere Verläufe einer GvHD bereits während der Phase der stationären Behandlung nach allogener SZT. In einigen Fällen kann diese Komplikation aber auch erst nach stationärer Entlassung eintreten, so dass diese Patientinnen und Patienten erneut stationär zu einer intensiven immunsuppressiven Behandlung aufgenommen werden müssen. In dieser Phase sind die Patientinnen und Patienten extrem infektionsgefährdet, so dass sie auch wie in der Frühphase nach allogener SZT auf die Sicherheitsstandards einer KMT-Station angewiesen sind.

A5 Anforderungen an die Durchführung der Behandlung

Absatz 1:

Behandlungen mit allogener SZT sind mit einem hohen Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen verbunden und ihr Nutzen ist in vielen Indikationen, auch beim Multiplen Myelom, von Ergebnissen methodisch hochwertiger prospektiver klinischer Studien noch nicht ausreichend gesichert. National und international wird deshalb empfohlen, diese Behandlungen in klinischen Studien durchzuführen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen, die eine Fortentwicklung der Behandlungsmethode ermöglichen. Außerdem ist bei Studienteilnahme der bestmögliche Schutz von Patientinnen und Patienten gewährleistet. Die Förderung der Studienteilnahme dient deshalb der Sicherung und Fortentwicklung der Behandlungsqualität.

Absatz 2:

Diese Bestimmungen sollen eine sachgerechte und umfassende Aufklärung der Patientinnen und Patienten sichern. Da der Nutzen einer allogenen SZT beim Multiplen Myelom noch nicht abschließend gesichert ist, sind insbesondere eine Aufklärung über mögliche Behandlungsalternativen und eine Begründung für eine Behandlung mit allogener SZT außerhalb klinischer Studien geboten.

Absatz 3:

Der G-BA begrüßt und unterstützt eine Meldung von Behandlungen mit SZT an das DRST. Das DRST soll gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer in der jeweils gültigen Fassung die Qualität der in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten SZT fördern und insbesondere unabhängig von Alter und Diagnose der Patientinnen und Patienten Daten über alle ab dem 01.01.1998 in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführten Übertragungen von hämatopoetischen Stammzellen (z. B. von Knochenmark, peripheren Blutstammzellen, plazentarem Restblut) erfassen und auswerten. Registerauswertungen ermöglichen einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und können einen Überblick über die aktuelle Entwicklung der Versorgungssituation bei Behandlungen mit SZT in Deutschland geben.

Aus diesem Grund verpflichtet der G-BA Krankenhäuser, die unter diese Richtlinie zur Qualitätssicherung fallen, zur Aufklärung ihrer Patienten über die Möglichkeit der Teilnahme an diesem Register.

Absatz 4:

Diese Bestimmungen sollen gewährleisten, dass die Behandlung am aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand ausgerichtet wird und damit eine maximale Prozess- und Ergebnisqualität angestrebt wird.

Absatz 5:

Durch diese Bestimmungen soll ein lückenloser Informationsaustausch zwischen dem Krankenhaus und vor- und nachbehandelnden Ärztinnen und Ärzten gewährleistet werden, um Behandlungsabbrüche bei Wechsel des Versorgungssegments zu verhindern.

A-3.1.2.3 Würdigung der Stellungnahmen vor Beschlussfassung

Die folgenden Änderungen des Beschlussentwurfes wurden aufgrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen vorgenommen:

- A1 Abs. 6 Anlage I wird wie folgt gefasst (Änderung unterstrichen):

„Montags bis Freitags, sofern diese nicht gesetzliche Feiertage sind (Arbeitstage) muss jeweils mindestens in einem Zeitraum von acht Stunden verfügbar sein im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station:

- *Strahlentherapie mit der Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung.“*

- A4 Abs. 3 Anlage I wird wie folgt gefasst (Änderung unterstrichen):

„Im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station muss eine Blutbank oder ein Blutdepot mit ständiger Verfügbarkeit von einer ausreichenden Anzahl an Blutprodukten und eine 24-Stunden-Bereitschaft zur Bestrahlung von Blutprodukten vorgehalten werden.“

- Die folgenden Nummern II und III werden ergänzt:

„II. In § 3 Absatz 2 des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom wird Satz 1 wie folgt gefasst:

„Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, nach den Vorgaben der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i.V.m. § 275a SGBV, die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses vor Ort zu überprüfen.“

III. Dieser Beschluss tritt vorbehaltlich der Ziffer II am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft. Ziffer II des Beschlusses tritt mit dem Tag des Inkrafttretens der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 iVm § 275a SGBV in Kraft. Dies wird in dem Beschluss zur Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i.V.m. § 275a SGBV gesondert beschlossen.“

A-3.1.3 Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen neue bzw. geänderte Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO.

Laut 1. Kapitel § 5a Abs. 1 VerFO ermittelt der G-BA die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Gemäß Anlage II 1. Kapitel VerFO identifiziert der G-BA hierzu die in den Beschlüssen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss regelt Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen SZT bei Multiplen Myelom.

Leistungserbringer im vorliegenden Zusammenhang sind gemäß § 1 Abs. 3 alle Krankenhäuser, welche dieses Verfahren zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen. Es wird davon ausgegangen, dass das Verfahren momentan von ca. 40 Krankenhäusern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht wird.

Hinsichtlich der in Anlage I, A5 Abs. 2 enthaltenen Vorgabe, wonach für die Patientenaufklärung ein entsprechendes Aufklärungsformular zu nutzen ist, wird davon ausgegangen, dass eine solche Aufklärung des Patienten mittels eines Formulars ohnehin regelhaft erfolgt und insofern keine zusätzlichen Bürokratiekosten durch diesen Beschluss verursacht werden. Gleiches gilt für den in Anlage I, A5 Abs. 5 vorgeschriebenen patientenbezogenen Nachsorgeplan, welcher der Vertragsarzt oder die weiterbehandelnde Klinik vom behandelnden Zentrum erhält.

Darüber hinaus enthält der Beschluss folgende Informationspflichten für die adressierten Leistungserbringer:

a) Nachweisverfahren (§ 2)

§ 2 Abs. 1 sieht vor, dass der Nachweis der Erfüllung der in Anlage I genannten Anforderungen anhand eines Vordrucks (Checkliste nach Anlage II) gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) zumindest einmal jährlich erfolgt.

§ 2 Abs. 2 sieht vor, dass der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) berechtigt ist, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in der Checkliste vor Ort zu überprüfen. Derartige Prüfungen finden anlassbezogen statt, sofern begründeter Zweifel an der Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck besteht. Da das Standardkostenmodell zur Ermittlung von Bürokratiekosten regelhaftes Verhalten der Normadressaten unterstellt, sind Aufwände, die im Zuge einer Vor-Ort-Prüfung des MDK entstehen, in solchen, d.h. anlassbezogenen Fällen, nicht Bestandteil der Bürokratiekostenermittlung. Das Verhalten der dem Nachweisverfahren zugrundeliegenden Unterlagen durch das Krankenhaus hingegen wird in der folgenden Aufstellung der für die Erfüllung der Informationspflicht notwendigen Standardaktivitäten mittels der Standardaktivität „Archivieren“ berücksichtigt.

Bestandteil des Nachweisverfahrens sind zudem die in Anlage I, A4 Abs. 1 genannten schriftlichen Verträge über Details der Kooperation für Leistungen, die nicht durch Mitarbeiter der Klinik erbracht werden. Die Vorlage entsprechender Verträge wird im Rahmen der Standardaktivität „Datenbeschaffung“ berücksichtigt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die für die Erfüllung des Nachweisverfahrens erforderlichen Standardaktivitäten.

Standardaktivität	Komplexität	Minutenwert	Qualifikationsniveau	Kosten je Vorgang in €	Frequenz
Einarbeitung in die Informationspflicht	komplex	120	hoch	100,60	einmalig (im ersten Jahr nach Inkrafttreten)
Datenbeschaffung					
im ersten Jahr	komplex	240	hoch	201,20	einmalig (im ersten Jahr nach Inkrafttreten)
in den Folgejahren	mittel	60	hoch	50,30	jährlich in den Folgejahren
Überprüfung der Daten und Eingaben	komplex	45	hoch	37,72	jährlich
Fehlerkorrektur (in 10% der Fälle)	mittel	10	hoch	8,38 (da in 10% der Fälle: 0,84)	jährlich
Formulare ausfüllen (Ausfüllen der Checkliste)	mittel	15	hoch	12,57	jährlich
Datenübermittlung (Übermittlung der Checkliste)	einfach	1	mittel	0,53 zzgl. 1,45 Porto 1,98	jährlich
Archivieren (auch für evtl. MDK-Prüfung)	einfach	2	mittel	1,05	jährlich
Gesamt		433		363,50	im ersten Jahr
		133		112,00	in den Folgejahren

Unter Berücksichtigung einer Fallzahl von 40 Krankenhäusern entstehen aus dem Nachweisverfahren im ersten Jahr nach Inkrafttreten Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 14.450,00 Euro sowie in den Folgejahren von rund 4.480,00 Euro jährlich.

b) Dokumentation von Teambesprechungen (Anlage I, A3)

Anforderung A3 in Anlage I sieht vor, dass bei jeder Teambesprechung die Anwesenheit der Teilnehmenden protokolliert sowie in den jeweiligen Patientenakten der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert werden. Die Dokumentation des klinischen Zustands der Patienten sowie der abgesprochenen Behandlungskonzepte in den einzelnen Patientenakten erfolgt ohnehin regulär; insofern löst die entsprechende Vorgabe keine zusätzlichen Bürokratiekosten aus. Mehraufwand resultiert daher einzig aus der Dokumentation der Teilnehmer der Teambesprechung. Es ist davon auszugehen, dass dies aufwandsarm zum Beispiel in Form einer Anwesenheitsliste erfolgt, welche im Nachgang der Teambesprechung archiviert wird. Für einen solchen Vorgang sieht die entsprechende Standardaktivität „Kopieren, Archivieren, Verteilen“ der SKM-Zeitwerttabelle bei einfacher Komplexität einen Zeitwert von zwei Minuten vor.

Teambesprechungen finden entsprechend der Vorgabe im Beschluss an Arbeitstagen statt, so dass je adressierter Klinik von maximal rund 250 Teambesprechungen jährlich auszugehen ist. Bei insgesamt 40 Krankenhäusern resultieren hieraus eine maximale Fallzahl von 10.000 Teambesprechungen und insofern bei mittlerem Qualifikationsniveau jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 10.500 Euro.

c) Dokumentation der Information der Patienten über die Möglichkeit der Teilnahme am Deutschen Register für Stammzelltransplantation (Anlage I, A5)

Anlage I, A5 Abs. 3 verpflichtet die Krankenhäuser, die Patientinnen und Patienten vor der Behandlung über die Möglichkeit der Teilnahme am DRST zu informieren. Die Information der Patienten muss in der Patientenakte dokumentiert werden. Es wird davon ausgegangen, dass im Normalfall für die Information des Patienten und die Ablage der Aufklärungsbögen ein zeitlicher Aufwand von zwei Minuten erforderlich ist. Bei einer geschätzten Fallzahl von 50 Patienten jährlich sowie unter der Annahme eines hohen Qualifikationsniveaus im Zusammenhang mit der Patientenaufklärung entstehen somit aus der Vorgabe jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 84 Euro.

Zusammenfassung

Insgesamt resultieren aus dem vorliegenden Beschluss jährliche Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 15.064,00 Euro sowie einmalige Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 14.450,00 Euro.

A-3.1.4 Verfahrensablauf

Der Verfahrensablauf zur Änderung der KHMe-RL ist in der ZD zum Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V abgebildet.

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
19.05.2016	AG SZT	weitestgehender Abschluss der Beratungen zu den QS-Maßnahmen
23.06.2016	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
28.07.2016		Schriftliche Stellungnahme der BfDI
01.08.2016		Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer
01.08.2016		Schriftliche Stellungnahme der DGHO
01.08.2016		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
31.08.2016	AG SZT	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
23.09.2016	UA MB	Anhörung
12.10.2016 31.10.2016	AG SZT	Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen und abschließende AG-Beratungen
08.12.2016	UA MB	Abschließende Würdigung der Stellungnahmen, abschließende Beratung der Beschlussskizzen u. der Tragenden Gründe sowie der ZD
19.01.2017	Plenum	Beschlussfassung

A-3.1.5 Fazit

Für den Zeitraum der Aussetzung der Methodenbewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V zur allogenen SZT bei Multiplen Myelom in der Erstlinientherapie und zur allogenen SZT jenseits der Erstlinientherapie beschließt der G-BA verbindliche Regeln zur Qualitätssicherung. Diese gelten für alle Behandlungen mit allogener SZT bei Patientinnen und Patienten mit Multiplen Myelom, die in Krankenhäusern außerhalb von klinischen Studien zu Lasten der Krankenkassen durchgeführt werden. Der Nutzen der Methode ist derzeit nicht belegt, sie verfügt aber nach Bewertung des G-BA über das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Aus diesem Grund befürwortet der G-BA einerseits die Durchführung der in Deutschland durchgeführten, noch rekrutierenden Studie zur allogenen SZT beim Multiplen Myelom in der Erstlinientherapie (NCT01685814) und initiiert andererseits selber eine Erprobungsstudie zur allogenen SZT jenseits der Erstlinientherapie, die sich in der konkreten Planung befindet. Im Interesse des Patientenschutzes und der zügigen Gewinnung der für die Bewertung der Methode notwendigen wissenschaftlichen Erkenntnisse appelliert der G-BA an alle Behandlungszentren, geeigneten Patientinnen und Patienten eine Teilnahme an den Studie zu empfehlen und damit zu einem zügigen Abschluss der Studien beizutragen.

Analog zur Beschlussfassung für die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung ist der vorliegende Beschluss in Verbindung mit der Anwendung der „allogenen SZT in der Erstlinientherapie“ gültig bis zum 30. Juni 2022 und in Verbindung mit der Anwendung der „allogenen SZT jenseits der Erstlinientherapie“ gültig bis 15 Jahre nach Inkrafttreten der entsprechenden Erprobungsrichtlinie.

A-3.2 Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung

veröffentlicht im Bundesanzeiger am: 12. April 2017 (BAnz AT 12.04.2017 B3)

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung: Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 und 2. Kapitel § 14 Absatz 2 der Verfahrensordnung des G-BA in Verbindung mit § 137e Absatz 2 Satz 3 SGB V folgenden Beschluss gefasst:

I. „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) nach § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

- in der Erstlinientherapie die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) bis zum 30. Juni 2022 und
- jenseits der Erstlinientherapie die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) bis 15 Jahre ab dem auf den Tag der Veröffentlichung der Richtlinie auf Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie im Bundesanzeiger folgenden Tag aus.

(2) Die Aussetzung nach Absatz 1 Spiegelstrich 1 wird gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Spiegelstrich 2 VerfO und die Aussetzung nach Absatz 1 Spiegelstrich 2 wird gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 1 Satz 4 VerfO mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung verbunden.

(3) ¹Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I) für die Erbringung der in Absatz 1 genannten Methoden in Krankenhäusern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen. ²Voraussetzung für eine Leistungserbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist das Vorliegen und der Nachweis der in Anlage I geregelten Anforderungen gemäß § 3.

(4) Ziel des Beschlusses ist es, eine qualitätsgesicherte Versorgung bei der Erbringung der in Absatz 1 genannten Methoden zu gewährleisten.

(5) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

§ 2 Nachweisverfahren

(1) ¹Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist anhand des Vordrucks nach Anlage II gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft der Sozialleistungsträger nach § 18 Absatz 2 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) erstmals 3 Monate nach Inkrafttreten dieses Beschlusses und danach im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen, zumindest einmal jährlich, zu erbringen. ²Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage des ausgefüllten Vordrucks nach Anlage II gemäß Satz 1 erbracht, soweit eine Prüfung nach Absatz 2 die Angaben in dem Vordruck nach Anlage II nicht widerlegt.

(2) ¹Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist im Auftrag einer Krankenkasse berechtigt, die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses vor Ort zu überprüfen. ²Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der Angaben in dem Vordruck nach Anlage II beurteilen zu können, sind im Falle einer Prüfung dem MDK vor Ort auf Verlangen vorzulegen.

§ 3 Gültigkeitsdauer

¹Für die Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie ist der Beschluss bis zum 30. Juni 2022 gültig. ²Für die Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie ist der Beschluss bis 15 Jahre ab dem auf den Tag der Veröffentlichung der Richtlinie auf Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie im Bundesanzeiger folgenden Tag gültig.

Anlage I

zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

A Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität

A1 Qualifikation und Verfügbarkeit des ärztlichen Personals

(1) ¹Die Patientenbehandlung wird durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung des jeweiligen im Folgenden genannten Fachgebietes gewährleistet. ²Fachärztinnen oder Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls. ³Nur unter der Verantwortung von Fachärztinnen und Fachärzten dürfen Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung in die Behandlung eingebunden werden.

(2) ¹Die für die Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. ²Die ärztlich verantwortliche Leitung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Einheit verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt werden. ³Sie muss über Kenntnisse und Erfahrungen in der Patientenbehandlung mit dem betreffenden Verfahren verfügen. ⁴Dazu muss die ärztlich verantwortliche Leitung in Vollzeit auf einer Station eines Krankenhauses ärztlich tätig gewesen sein, auf der im Zeitraum der Tätigkeit mindestens 50 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt wurden. ⁵Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden. ⁶Die Nachweisführung hat durch geeignete Belege, etwa ein Arbeitszeugnis, zu erfolgen.

(3) Eine ärztliche Betreuung durch die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung mit einer ununterbrochenen Verfügbarkeit für die Behandlung stationärer transplantiertter Patientinnen und Patienten und für die ambulante Nachsorge der Patientinnen und Patienten muss gesichert sein (Rufbereitschaft möglich).

(4) ¹Im Krankenhaus müssen für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit allogener Stammzelltransplantation Fachärztinnen oder Fachärzte der in den Absätzen 5, 6 und 7 genannten Disziplinen einschließlich der aufgeführten Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten nach den in den jeweiligen Absätzen definierten Kriterien verfügbar sein. ²Die Verfügbarkeit der Fachärztinnen und Fachärzte kann durch eigene Fachabteilungen des Krankenhauses oder auch durch Kooperationen mit anderen zugelassenen Krankenhäusern, die über eine entsprechende eigene Fachabteilung verfügen, mit vertragsärztlichen Praxen oder medizinischen Versorgungszentren (MVZ) gewährleistet werden. ³Sofern im Feststellungsbescheid keine entsprechenden Teilgebiete ausgewiesen werden, gelten solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne des Beschlusses, die organisatorisch abgegrenzt sind, von Ärztinnen oder Ärzten eigenständig verantwortlich geleitet werden und über die besonderen Behandlungseinrichtungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen.

(5) Jederzeit müssen innerhalb von 30 Minuten verfügbar sein (Rufbereitschaft möglich):

a) im selben Gebäudekomplex mit der für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eingerichteten Station (KMT-Station):

- Allgemein- und Viszeralchirurgie,
- Gastroenterologie inklusive Endoskopie,
- Intensivmedizin mit Beatmungsmöglichkeit,
- Nephrologie und Dialyse,
- Pulmonologie mit Bronchoskopie,
- Radiologie mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.

b) nicht zwingend im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen möglichst ohne Transport der Patientin oder des Patienten erfolgen sollen:

- Kardiologie,
- Thoraxchirurgie,
- Gefäßchirurgie,
- Neurochirurgie,
- Neurologie,
- Ophthalmologie,
- Otolaryngologie,
- Urologie,
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend),
- Labormedizin,
- Psychiatrie.

(6) Montags bis Freitags, sofern diese nicht gesetzliche Feiertage sind (Arbeitstage) muss jeweils mindestens in einem Zeitraum von acht Stunden verfügbar sein im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station:

- Strahlentherapie mit der Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung.

(7) An Arbeitstagen müssen jeweils mindestens in einem Zeitraum von acht Stunden verfügbar sein:

- Krankenhaushygiene,
- Pathologie.

A2 Qualifikation und Verfügbarkeit des nicht-ärztlichen Personals

(1) ¹Auf der KMT-Station muss jederzeit mindestens eine Gesundheits- und Krankenpflegerin oder ein Gesundheits- und Krankenpfleger für je bis zu sechs Patientinnen und Patienten für die Pflege zur Verfügung stehen. ²Für Patientinnen und Patienten, die eine invasive Beatmungstherapie auf der KMT-Station erhalten, muss jederzeit mindestens eine Gesundheits- und Krankenpflegerin oder ein Gesundheits- und Krankenpfleger für je bis zu zwei Patientinnen und Patienten für die Pflege zur Verfügung stehen.

(2) ¹Jede Schicht auf der KMT-Station wird geleitet

- von einer Gesundheits- und Krankenpflegerin oder einem Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Weiterbildung, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station tätig gewesen ist, auf der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation durchgeführt wurden oder
- von einer Gesundheits- und Krankenpflegerin oder einem Gesundheits- und Krankenpfleger, die oder der mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station tätig gewesen ist, auf der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation durchgeführt wurden.

²Bei Tätigkeit in Teilzeit kann der Zeitraum der Tätigkeit anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

(3) ¹Im Falle der Nichterfüllung einzelner Anforderungen nach Absatz 1 und 2 aufgrund unvorhersehbarer Ereignisse ist die Fortsetzung bereits begonnener Behandlungen und Neuaufnahme von Patientinnen und Patienten nur nach den folgenden Vorgaben zulässig. ²Die Einrichtung ist dazu verpflichtet, die Anforderungen schnellstmöglich wieder zu erfüllen. ³Die Nichterfüllung ist hinsichtlich ihrer Gründe und ihres Umfangs zu dokumentieren. ⁴Sofern in solchen Fällen das Personal gemäß Absatz 1 und 2 über mehr als 31 Tage nicht verfügbar war, ist unverzüglich durch das Krankenhaus der Personalmangel bei den Sozialleistungsträgern nach § 18 Absatz 2 KHG anzuzeigen. ⁵Wird bis zum Ablauf von drei Monaten ab dem Zeitpunkt des Beginns der Nichterfüllung der Anforderungen nicht wieder deren Erfüllung erreicht und dies nicht bei den Sozialleistungsträgern nach § 18 Absatz 2 KHG angezeigt, ist eine Erbringung der Leistung zu Lasten der Krankenkassen ausgeschlossen. ⁶Im gesamten Zeitraum bis zur Wiedererfüllung der Mindestanforderungen sind Neuaufnahmen von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom zur Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation lediglich dann zulässig, wenn eine zeitlich dringende Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation besteht und eine Aufnahme in ein Transplantationszentrum, das die Anforderung dieses Beschlusses erfüllt, nicht möglich ist.

(4) Es ist durch eine eigene Apotheke des Krankenhauses oder auch durch Kooperationen mit anderen zugelassenen Krankenhäusern, die über eine Apotheke verfügen, oder mit Apotheken gewährleistet, dass täglich infusionsfertige Zytostatikazubereitungen für die Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation geliefert werden können.

(5) ¹Folgende beruflich hinreichend qualifizierte Personen müssen für das klinische Transplantationsprogramm verfügbar sein:

- Transplantationskoordination für die Vorbereitung, Planung und Durchführung,
- Dokumentation und Datenmeldung,
- Ernährungsberatung,
- Psychosoziale Betreuung,
- Sozialdienst,
- Hygieneüberwachung.

²Die Verfügbarkeit der genannten Personen kann auch durch Kooperationen gewährleistet werden.

(6) Auf der KMT-Station muss bei immobilen Patientinnen und Patienten täglich und bei Patientinnen und Patienten, die das Bett verlassen können, an Arbeitstagen eine physiotherapeutische Behandlung, die auch auf der Grundlage von Kooperationen möglich ist, gewährleistet sein und in der Patientenakte dokumentiert werden.

A3 Zusammenarbeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals

(1) ¹Es findet an jedem Arbeitstag eine Teambesprechung statt,

- an der immer teilnehmen
 - Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie,
 - Gesundheits- und Krankenpflegerinnen und Gesundheits- und Krankenpfleger
- und an der mindestens einmal pro Woche teilnehmen:
 - Psychotherapeutin oder Psychotherapeut
 - Physiotherapeutin oder Physiotherapeut.

²Die anderen in A2 Absatz 5 genannten Personen werden bei Bedarf hinzugezogen. ³Bei jeder Teambesprechung wird die Anwesenheit der Teilnehmenden protokolliert und in den jeweiligen Patientenakten der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert.

A4 Anforderungen an das Krankenhaus

(1) ¹Sofern die Erbringung von Anforderungen auch durch Kooperation zugelassen ist, sind schriftliche Kooperationsvereinbarungen zu schließen. ²Das Krankenhaus, das die allogene Stammzelltransplantation erbringt, ist auch bei Einbindung von Kooperationspartnern für die Erfüllung der Anforderungen nach dieser Richtlinie verantwortlich.

(2) ¹Die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ in der Fassung vom 20. März 2010 sind einzuhalten.

²Dabei ist die Erfüllung der folgenden Vorgaben nachzuweisen:

- ³Die KMT-Station bietet keinen Durchgang zu anderen Stationen oder Krankenhausbereichen. ⁴Die Patientenzimmer und Sanitärbereiche werden mit HEPA-gefilterter Luft versorgt. ⁵Sofern der an das Patientenzimmer angrenzende Flur nicht mit HEPA-gefilterter Luft versorgt wird, herrscht in den Patientenzimmern Überdruck und zwischen Flur und Patientenzimmer liegt eine Schleuse.
- ⁶Es existieren mit der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker abgestimmte Standardarbeitsanweisungen für Hygienemaßnahmen sowie für entsprechende Schulungen des auf der KMT-Station tätigen Personals und Patientinnen und Patienten mit ihren Angehörigen.
- ⁷Es existiert ein mit der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker abgestimmter Reinigungsplan für Patientenzimmer und Sanitärbereiche, der die Umsetzung der notwendigen Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion durch von Hygienefachkräften geschultes Reinigungspersonal gewährleistet, welches spezielle Instruktionen des Behandlungsteams verstehen und umsetzen kann.

- ⁸Es stehen mit der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker abgestimmte Hygienepläne zur Verfügung, die festlegen, wann welche Proben für mikrobiologische Überwachungskulturen entnommen werden. ⁹Die Ergebnisse sämtlicher mikrobiologischer Untersuchungen werden von Hygienefachkräften dokumentiert und von der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker bewertet. ¹⁰Bei Problemen werden gegebenenfalls weitergehende Maßnahmen veranlasst.

(3) Im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station muss eine Blutbank oder ein Blutdepot mit ständiger Verfügbarkeit von einer ausreichenden Anzahl an Blutprodukten und eine 24-Stunden-Bereitschaft zur Bestrahlung von Blutprodukten vorgehalten werden.

(4) ¹Für die ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit allogener Stammzelltransplantation ist in der hämatologischen Ambulanz ein räumlich getrennter Bereich vorzuhalten. ²Die Ausstattung dieses Bereichs muss diagnostische und therapeutische Interventionen wie intravenöse Therapie und Bluttransfusionen ermöglichen und die Möglichkeit zur Aufnahme auf eine intensivmedizinische Behandlungseinheit muss jederzeit gewährleistet sein. ³Es soll die Möglichkeit bestehen, Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf ansteckende Infektionen isoliert zu behandeln.

(5) Auf der KMT-Station ist eine ausreichende Bettenkapazität für die Wiederaufnahme von Patientinnen und Patienten mit transplantationspezifischen Problemen vorzuhalten.

A5 Anforderungen an die Durchführung der Behandlung

(1) ¹Sofern in Studienregistern gelistete klinische Studien mit versorgungsrelevanten Fragestellungen, welche insbesondere geeignet sind, Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation und Alternativen bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom klinisch weiterzuentwickeln, unter Beteiligung von deutschen Krankenhäusern durchgeführt werden, ist den Patientinnen und Patienten die Teilnahme an diesen Studien zu empfehlen. ²Falls das Krankenhaus selbst nicht, wohl aber andere Krankenhäuser in Deutschland an einer entsprechenden Studie teilnehmen, ist die Patientin oder der Patient über die Möglichkeit der Studienteilnahme an einem anderen Krankenhaus aufzuklären. ³Insbesondere ist sie oder er auf die bei klinischen Studien vorgeschriebenen Mechanismen für die Gewährleistung einer größtmöglichen Patientensicherheit und die Vorteile für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn hinzuweisen.

(2) ¹Für die Patientenaufklärung ist unterstützend ein dem aktuellen Erkenntnisstand entsprechendes, innerhalb des Krankenhauses konsentiertes und allen an der Behandlung beteiligten Ärztinnen und Ärzten jederzeit zur Verfügung stehendes Aufklärungsformular zu nutzen. ²Es werden möglicher Nutzen und mögliche Risiken der allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Bezug auf verfügbare therapeutische Alternativen, detailliert dargestellt.

(3) ¹Das Krankenhaus ist verpflichtet, die Patientinnen und Patienten vor der Behandlung über die Möglichkeit der Teilnahme am Deutschen Register für Stammzelltransplantation zu informieren. ²Die Information der Patientinnen und Patienten muss in der Patientenakte dokumentiert werden.

(4) ¹Bei Behandlungen sollen nur in prospektiven klinischen Studien als geeignet erwiesene Protokolle, insbesondere zur Konditionierung und GvHD-Prophylaxe, eingesetzt werden und evidenzbasierte Leitlinien deutscher und europäischer wissenschaftlicher Fachgesell-

schaften berücksichtigt werden. ²Bei individuellen Indikationsstellungen, bei denen nicht auf wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse verwiesen werden kann, ist die vorgeschlagene Behandlungsstrategie zu begründen.

(5) ¹Das Krankenhaus ist zur engen Kooperation in der Vorbereitung der Stammzelltransplantation und in der Nachsorge mit den vor- und nachbehandelnden Krankenhäusern sowie Ärztinnen und Ärzten verpflichtet. ²Es ist zu gewährleisten, dass die in die weitere Behandlung eingebundenen Krankenhäuser sowie Ärztinnen und Ärzte regelmäßig über die Behandlung informiert werden. ³Nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie im Krankenhaus, welches die allogene Stammzelltransplantation durchgeführt hat, erhalten die in die weitere Behandlung einbezogenen Krankenhäuser sowie Ärztinnen und Ärzte einen patientenbezogenen Nachsorgeplan, der alle notwendigen Aspekte der Betreuung berücksichtigt.

Anlage II

Checkliste zur Abfrage der verbindlichen Anforderungen nach Anlage I zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

Selbsteinstufung:

Das Krankenhaus _____

in _____

erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom.

Allgemeiner Hinweis:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor Ort vorzulegen.

A Anforderungen an die Struktur- und Prozessqualität gemäß Anlage I

A1 Qualifikation und Verfügbarkeit des ärztlichen Personals

Qualifikation der ärztlich verantwortlichen Leitung und ihrer Stellvertretung

Die Patientenbehandlung wird durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung des in Anlage I, A 1 jeweils genannten Fachgebiets gewährleistet ⁴⁹ . Nur unter deren Verantwortung sind Ärztinnen und Ärzte in der Weiterbildung in die Behandlung eingebunden.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Die für die Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung sind Fachärztinnen oder Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Die ärztlich verantwortliche Leitung verfügt über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Einheit, in der allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt werden.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Die ärztlich verantwortliche Leitung ist in Vollzeit ⁵⁰ auf einer Station eines Krankenhauses ärztlich tätig gewesen, auf der im Zeitraum der Tätigkeit mindestens 50 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt wurden. Die Nachweisführung erfolgt durch geeignete Belege, etwa ein Arbeitszeugnis.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Eine ärztliche Betreuung durch die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung mit einer ununterbrochenen Verfügbarkeit für die Behandlung stationärer transplantierten Patientinnen und Patienten und für die ambulante Nachsorge der Patientinnen und Patienten ist gesichert (<i>Rufbereitschaft möglich</i>).	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

⁴⁹ Fachärztinnen oder Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.

⁵⁰ Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

Verfügbare Fachdisziplinen und Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten

Im Krankenhaus müssen für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit allogener Stammzelltransplantation Fachärztinnen oder Fachärzte der in den nachstehenden Tabellen genannten Disziplinen einschließlich der aufgeführten Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten nach den in den jeweiligen Tabellen definierten Kriterien verfügbar sein. Die Verfügbarkeit der Fachärztinnen und Fachärzte kann durch eigene Fachabteilungen des Krankenhauses oder auch durch Kooperationen mit anderen zugelassenen Krankenhäusern, die über eine entsprechende eigene Fachabteilung verfügen, mit vertragsärztlichen Praxen oder medizinischen Versorgungszentren (MVZ) gewährleistet werden. Sofern im Feststellungsbescheid keine entsprechenden Teilgebiete ausgewiesen werden, gelten solche Abteilungen als Fachabteilungen im Sinne des Beschlusses, die organisatorisch abgegrenzt sind, von Ärztinnen oder Ärzten eigenständig verantwortlich geleitet werden und über die besonderen Behandlungseinrichtungen des jeweiligen Fachbereichs verfügen.

Jederzeit sind innerhalb von 30 Minuten verfügbar (Rufbereitschaft möglich)		
• im selben Gebäudekomplex mit der für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eingerichteten Station (KMT-Station):		
- Allgemein- und Viszeralchirurgie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Gastroenterologie inklusive Endoskopie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Intensivmedizin mit Beatmungsmöglichkeit	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Nephrologie mit Dialyse	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Pulmonologie mit Bronchoskopie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Radiologie mit Computertomographie oder Magnetresonanztomographie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
• nicht zwingend im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen möglichst ohne Transport der Patientin oder des Patienten erfolgen sollen:		
- Kardiologie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Thoraxchirurgie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Gefäßchirurgie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Neurochirurgie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Neurologie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Ophthalmologie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Otolaryngologie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

A TRAGENDE GRÜNDE UND BESCHLÜSSE

- Urologie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Labormedizin	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Psychiatrie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

Montags bis Freitags, sofern diese nicht gesetzliche Feiertage sind (Arbeitstage), ist jeweils mindestens in einem Zeitraum von acht Stunden im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station verfügbar:

- Strahlentherapie mit der Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
--	------------------------------------	--

An Arbeitstagen sind jeweils in einem Zeitraum von mindestens acht Stunden verfügbar:

- Krankenhaushygiene	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Pathologie	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

A2 Qualifikation und Verfügbarkeit des nicht-ärztlichen Personals

Auf der KMT-Station steht jederzeit mindestens eine Gesundheits- und Krankenpflegerin oder ein Gesundheits- und Krankenpfleger für je bis zu sechs Patientinnen und Patienten für die Pflege zur Verfügung.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Es werden invasive Beatmungstherapien auf der KMT-Station durchgeführt.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Für Patientinnen und Patienten, die eine invasive Beatmungstherapie auf der KMT-Station erhalten, steht jederzeit mindestens eine Gesundheits- und Krankenpflegerin oder ein Gesundheits- und Krankenpfleger für je bis zu zwei Patientinnen und Patienten für die Pflege zur Verfügung. ⁵¹	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Jede Schicht auf der KMT-Station wird geleitet <ul style="list-style-type: none"> - von einer Gesundheits- und Krankenpflegerin oder einem Gesundheits- und Krankenpfleger mit onkologischer Weiterbildung, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit⁵² auf einer Station tätig gewesen ist, auf der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation durchgeführt wurden oder - von einer Gesundheits- und Krankenpflegerin oder einem Gesundheits- und Krankenpfleger, die oder der mindestens 36 Monate in Vollzeit⁵² auf einer Station tätig gewesen ist, auf der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation durchgeführt wurden. 	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

Im Falle der Nichterfüllung einzelner Anforderungen nach A2 Absatz 1 und 2 (siehe voranstehende Tabelle) aufgrund unvorhersehbarer Ereignisse erfolgt die Fortsetzung bereits begonnener Behandlungen und Neuaufnahmen von Patientinnen und Patienten nur bei Erfüllung der folgenden Vorgaben (Die Einrichtung ist dazu verpflichtet, die Anforderungen schnellstmöglich wieder zu erfüllen.):

- Die Nichterfüllung wird hinsichtlich ihrer Gründe und ihres Umfangs dokumentiert.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Sofern in solchen Fällen das Personal gemäß A2 Absatz 1 und 2 über mehr als 31 Tage nicht verfügbar war, ist unverzüglich durch das Krankenhaus der Personalmangel bei den Sozialleistungsträgern nach § 18 Absatz 2 KHG anzuzeigen. Wird bis zum Ablauf von drei Monaten ab dem Zeitpunkt des Beginns der Nichterfüllung der Anforderungen nicht wieder deren Erfüllung erreicht und dies nicht bei den Sozialleistungsträgern nach § 18 Absatz 2 KHG angezeigt, ist eine Erbringung der Leistung zu Lasten der Krankenkassen ausgeschlossen .	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Im gesamten Zeitraum bis zur Wiedererfüllung der Mindestanforderungen erfolgen Neuaufnahmen von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom zur Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation lediglich dann, wenn eine zeitlich dringende Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation besteht und eine Aufnahme in ein Transplantationszentrum, das die Anforderung dieser QS-Maßnahmen erfüllt, nicht möglich ist.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

⁵¹ Nur ankreuzen, falls invasive Beatmungstherapien auf der KMT-Station durchgeführt werden.

⁵² Bei Tätigkeit in Teilzeit kann der Zeitraum der Tätigkeit anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

Es ist durch eine eigene Apotheke des Krankenhauses oder auch durch Kooperationen mit anderen zugelassenen Krankenhäusern, die über eine Apotheke verfügen, oder Apotheken gewährleistet, dass täglich infusionsfertige Zytostatikazubereitungen für die Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation geliefert werden können.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
---	------------------------------------	--

Folgende beruflich hinreichend qualifizierte Personen sind für das klinische Transplantationsprogramm verfügbar (Die Verfügbarkeit kann auch durch Kooperation gewährleistet werden.):		
- Transplantationskoordination für die Vorbereitung, Planung und Durchführung	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Dokumentation und Datenmeldung	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Ernährungsberatung	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Psychosoziale Beratung	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Sozialdienst	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Hygieneüberwachung	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

Auf der KMT-Station ist bei immobilen Patientinnen und Patienten täglich und bei Patientinnen und Patienten, die das Bett verlassen können, an Arbeitstagen eine physiotherapeutische Behandlung gewährleistet (die auch auf der Grundlage von Kooperationen möglich ist). Die Behandlung wird in der Patientenakte dokumentiert.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
---	------------------------------------	--

A3 Zusammenarbeit des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals

Es findet an jedem Arbeitstag eine Teambesprechung statt,		
<ul style="list-style-type: none"> - an der immer teilnehmen <ul style="list-style-type: none"> • Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie • Gesundheits- und Krankenpflegerinnen und Gesundheits- und Krankenpfleger 	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
<ul style="list-style-type: none"> - und an der mindestens einmal pro Woche teilnehmen: <ul style="list-style-type: none"> • Psychotherapeutin oder Psychotherapeut • Physiotherapeutin oder Physiotherapeut 	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
<p>Die folgenden Professionen werden bei Bedarf zu der Teambesprechung hinzugezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transplantationskoordination für die Vorbereitung, Planung und Durchführung - Dokumentarin oder Dokumentar für Dokumentation und Datenmeldung - Ernährungsberatung - Psychosoziale Betreuung - Sozialdienst - Hygieneüberwachung. 	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
<p>Bei jeder Teambesprechung wird die Anwesenheit der Teilnehmenden protokolliert und in den jeweiligen Patientenakten der klinische Zustand und das abgesprochene Behandlungskonzept dokumentiert.</p>	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

A4 Anforderungen an das Krankenhaus

<p>Sofern die Erbringung von Anforderungen auch durch Kooperation zugelassen ist, sind schriftliche Kooperationsvereinbarungen geschlossen. (Das Krankenhaus, das die allogene Stammzelltransplantation erbringt, ist auch bei Einbindung von Kooperationspartnern für die Erfüllung der Anforderungen nach dieser Richtlinie verantwortlich.)</p>	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
--	------------------------------------	--

Die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“ in der Fassung vom 20. März 2010 wird eingehalten.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Dabei werden folgende Vorgaben erfüllt:		
- Die KMT-Station bietet keinen Durchgang zu anderen Stationen oder Krankenhausbereichen.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Die Patientenzimmer und Sanitärbereiche werden mit HEPA-gefilterter Luft versorgt.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Sofern der an das Patientenzimmer angrenzende Flur nicht mit HEPA-gefilterter Luft versorgt wird, herrscht in den Patientenzimmern Überdruck und zwischen Flur und Patientenzimmer liegt eine Schleuse.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Es existieren mit der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker abgestimmte Standardarbeitsanweisungen für Hygienemaßnahmen sowie für entsprechende Schulungen des auf der KMT-Station tätigen Personals und Patientinnen und Patienten mit ihren Angehörigen.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Es existiert ein mit der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker abgestimmter Reinigungsplan für Patientenzimmer und Sanitärbereiche, der die Umsetzung der notwendigen Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion durch von Hygienefachkräften geschultes Reinigungspersonal gewährleistet, welches spezielle Instruktionen des Behandlungsteams verstehen und umsetzen kann.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
- Es stehen mit der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker abgestimmte Hygienepläne zur Verfügung, die festlegen, wann welche Proben für mikrobiologische Überwachungskulturen entnommen werden. Die Ergebnisse sämtlicher mikrobiologischer Untersuchungen werden von Hygienefachkräften dokumentiert und von der Krankenhaushygienikerin oder dem Krankenhaushygieniker bewertet. Bei Problemen werden gegebenenfalls weitergehende Maßnahmen veranlasst.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station muss eine Blutbank oder ein Blutdepot mit ständiger Verfügbarkeit von einer ausreichenden Anzahl an Blutprodukten und eine 24-Stunden-Bereitschaft zur Bestrahlung von Blutprodukten vorgehalten werden.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
Für die ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit allogener Stammzelltransplantation wird ein räumlich getrennter Bereich vorgehalten. Die Ausstattung dieses Bereichs ermöglicht diagnostische und therapeutische Interventionen wie intravenöse Therapie und Bluttransfusionen und die Möglichkeit zur Aufnahme auf eine intensivmedizinische Behandlungseinheit muss jederzeit gewährleistet sein.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>

<p>Auf der KMT-Station wird eine ausreichende Bettenkapazität für die Wiederaufnahme von Patientinnen und Patienten mit transplantationspezifischen Problemen vorgehalten.</p>	<p>trifft zu <input type="radio"/></p>	<p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p>
--	--	--

A5 Anforderungen an die Durchführung der Behandlung

<p>Sofern in Studienregistern gelistete klinische Studien mit versorgungsrelevanten Fragestellungen, welche insbesondere geeignet sind, Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation und Alternativen bei Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom klinisch weiter zu entwickeln, unter Beteiligung von deutschen Krankenhäusern durchgeführt werden, wird den Patientinnen und Patienten die Teilnahme an diesen Studien empfohlen.</p> <p>Falls das Krankenhaus selbst nicht, wohl aber andere Krankenhäuser in Deutschland an einer entsprechenden Studie teilnehmen, wird die Patientin oder der Patient über die Möglichkeit der Studienteilnahme an einem anderen Krankenhaus aufgeklärt.</p> <p>Insbesondere wird die Patientin oder der Patient auf die bei klinischen Studien vorgeschriebenen Mechanismen für die Gewährleistung einer größtmöglichen Patientensicherheit und die Vorteile für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn hingewiesen.</p>	<p>trifft zu <input type="radio"/></p> <p>trifft zu <input type="radio"/></p> <p>trifft zu <input type="radio"/></p>	<p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p> <p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p> <p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p>
<p>Für die Patientenaufklärung wird unterstützend ein dem aktuellen Erkenntnisstand entsprechendes, innerhalb des Krankenhauses konsentiertes und allen an der Behandlung beteiligten Ärztinnen und Ärzten jederzeit zur Verfügung stehendes Aufklärungsformular genutzt.</p> <p>Es werden möglicher Nutzen und mögliche Risiken der allogenen Stammzelltransplantation, insbesondere in Bezug auf verfügbare therapeutische Alternativen, detailliert dargestellt.</p>	<p>trifft zu <input type="radio"/></p> <p>trifft zu <input type="radio"/></p>	<p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p> <p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p>
<p>Das Krankenhaus informiert die Patientinnen und Patienten vor der Behandlung über die Möglichkeit der Teilnahme am Deutschen Register für Stammzelltransplantation. Die Information der Patientinnen und Patienten wird in der Patientenakte dokumentiert.</p>	<p>trifft zu <input type="radio"/></p>	<p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p>
<p>Bei Behandlungen werden nur in prospektiven klinischen Studien als geeignet erwiesene Protokolle, insbesondere zur Konditionierung und GvHD-Prophylaxe, eingesetzt und evidenzbasierte Leitlinien deutscher und europäischer wissenschaftlicher Fachgesellschaften berücksichtigt. Bei individuellen Indikationsstellungen, bei denen nicht auf wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse verwiesen werden kann, wird die vorgeschlagene Behandlungsstrategie begründet.</p>	<p>trifft zu <input type="radio"/></p>	<p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p>
<p>Es ist gewährleistet, dass die in die weitere Behandlung eingebundene Krankenhäuser sowie Ärztinnen und Ärzte regelmäßig über die Behandlung informiert werden.</p>	<p>trifft zu <input type="radio"/></p>	<p>trifft nicht zu <input type="radio"/></p>

A TRAGENDE GRÜNDE UND BESCHLÜSSE

Nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie im Krankenhaus, welches die allogene Stammzelltransplantation durchgeführt hat, erhalten die in die weitere Behandlung einbezogenen Krankenhäuser sowie Ärztinnen und Ärzte einen patientenbezogenen Nachsorgeplan, der alle notwendigen Aspekte der Betreuung berücksichtigt.	trifft zu <input type="radio"/>	trifft nicht zu <input type="radio"/>
--	------------------------------------	--

B Unterschriften

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

Ort	Datum	Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung
-----	-------	---

Ort	Datum	Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses“
-----	-------	---

- II. In § 2 Absatz 2 des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom wird Satz 1 wie folgt gefasst:

„Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, nach den Vorgaben der Richtlinie des G-BA auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 in Verbindung mit § 275a SGB V, die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses vor Ort zu überprüfen.“

- III. Dieser Beschluss tritt vorbehaltlich der Ziffer II am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft. Abschnitt II des Beschlusses tritt mit dem Tag des Inkrafttretens der Richtlinie des G-BA auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 in Verbindung mit § 275a SGB V in Kraft. Dies wird in dem Beschluss zur Richtlinie des G-BA auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 in Verbindung mit § 275a SGB V gesondert beschlossen.

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



Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-4 Anhang

A-4.1 Antrag auf Überprüfung nach § 137c SGB V

 <p>Verband der Angestellten- Krankenkassen e.V.</p>	 <p>AEV - Arbeiter- Ersatzkassen- Verband e.V.</p>
Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/ Leistungen	
<p>VdAK / AEV • 53719 Siegburg</p> <p>An den Stellvertretenden Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses Herrn Prof. Dr. M.-J. Polonius Postfach 1763</p> <p>53707 Siegburg</p>	<p>Frankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: (0 22 41) 1 08-0</p> <p>Ihr Ansprechpartner: Dr. med. Axel Meessen</p> <p>Unser Zeichen: 215/Me Durchwahl: (0 22 41) 1 08-330 Telefax: (0 22 41) 1 08-248 E-Mail: axel.meessen@vdak-aev.de</p> <p>29.04.2004</p>
<p>Antrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss in der Zusammensetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung über „Behandlungen mit Stammzelltransplantation“ entsprechend § 137c SGB V</p>	
<p>Sehr geehrter Herr Professor Polonius,</p> <p>Anwendungsgebiete und Indikationen der Stammzelltransplantation haben sich in den letzten Jahren erweitert. Bei Stammzelltransplantation muss unterschieden werden zwischen der allogenen (Stammzelltransplantat stammt von einem gesunden Spender) und der autologen (Verwendung patienteneigener Stammzellen) Transplantation. Beide Formen ermöglichen bei malignen Erkrankungen, insbesondere hämatologischen Neoplasien (Leukämien, Lymphome), eine Dosissteigerung von zytostatischer Chemotherapie und Bestrahlung in den myeloablativen Bereich. Mit „myeloablativ“ werden Konditionierungsprotokolle (Protokolle zur Vorbehandlung vor Stammzelltransplantation) bezeichnet, die aufgrund einer maximalen Dosierung zu einer weitgehenden Zerstörung der Blutbildung im Knochenmark führen. Um dennoch die Erholung der Blutbildung zu erreichen und damit das Überleben des Patienten zu sichern, ist die anschließende Gabe eines Blutstammzelltransplantats erforderlich. Für viele Leukämieerkrankungen wurde eine Dosiswirkungsbeziehung bei zytostatischer Therapie beschrieben, so dass durch Dosisintensivierung die Behandlungsergebnisse verbessert werden konnten. Ein weiterer Mechanismus, der nur bei allogenen Transplantationen besteht, ist der Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt oder Transplantat-gegen-Tumor-Effekt. Bei allogenen Transplantationen wird nicht nur die Blutbildung sondern auch das Immunsystem des Patienten durch Spenderzellen ersetzt. Inzwischen liegen gesicherte Erkenntnisse darüber vor, dass bei Leukämien und möglicherweise auch bei anderen Tumorerkrankungen durch das Spenderimmunsystem ein Nachwachsen der Tumorzellen verhindert werden kann.</p> <p>Entscheidend für die Auswahl eines Spenders ist die Gewebetypisierung (HLA-System). Nur bei weitgehender, im Idealfall völliger Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Patient und Spender ist eine allogene Transplantation möglich. Durch klinische Studien wird erforscht, ob bei Hochdosis-Chemotherapien, die keine myeloablative Wirksamkeit</p>	

haben, die Gabe eines autologen Stammzelltransplantats ebenfalls zu besseren Behandlungsergebnissen führt, da die Zeit bis zur Erholung der Blutbildung verkürzt werden kann. Man spricht bei dieser Therapie deshalb auch von einer "**Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Support**".

Der Begriff **Knochenmarktransplantation (KMT)** ist eigentlich überholt. Gemeint ist die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen, aus denen sich Blutbildung und Immunsystem wieder aufbauen können. Die ursprünglich wichtigste Quelle für hämatopoetische Stammzellen war das Knochenmark. Bei diesem Verfahren wurde in Vollnarkose mit Spezialnadeln in den hinteren Beckenkamm eingestochen. Es wurde so lange Knochenmark aspiriert, bis eine ausreichende Menge an Stammzellen gewonnen war. Inzwischen wurde diese Entnahmetechnik weitgehend zugunsten der Gewinnung peripherer Blutstammzellen verlassen. Nach Vorbehandlung mit zytostatischer Chemotherapie (nur bei autologer Transplantation) und Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (gentechnisch hergestellte Hormone, die die Blutbildung stimulieren) steigt die Konzentration von Stammzellen im Blut so stark an, dass durch **Leukapherese** (Isolierung der Blutstammzellen durch extrakorporale Zentrifugation) eine große Menge von Blutstammzellen gewonnen werden kann, die häufig sogar für mehrere Transplantationen ausreichend ist. Dieses Verfahren ist schonender als die Knochenmarkentnahme und kann häufig ambulant durchgeführt werden. Eine weitere, selten genutzte Quelle für Stammzellen ist **Nabelschnurblut**. In allen Fällen wird das Verfahren als **Stammzelltransplantation (SZT)** bezeichnet.

Bei „Behandlungen mit Stammzelltransplantation und von Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten“ sind in Deutschland Hinweise für **Mängel in der Versorgung** zu beobachten. Dies betrifft insbesondere die folgenden vier Aspekte:

- 1) **Indikationsausweitung** für Behandlungen mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu den Empfehlungen der **Europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT)**
- 2) **Verbreitung neuer Transplantationsmethoden in der Routineversorgung** (u. a. neue Konditionierungsprotokolle, in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Mehrfachtransplantationen), deren Nutzen aufgrund einer unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte
- 3) **Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** und damit **Verstoß gegen die gesetzlich garantierten Patientenschutzrechte** und
- 4) **Zunahme der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation** in Deutschland und eine im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhte Frequenz allogener Transplantationen.

Bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation stellt sich nicht nur die Frage der Indikation, sondern auch, welche Art (autolog, allogene, Familienspender, unverwandter Spender, HLA - Kompatibilität) in Frage kommt und welche Voraussetzungen ein Patient erfüllen muss, um von einem gesicherten Nutzen ausgehen zu können (u.a. Allgemeinzustand, Altersgruppe, Organfunktionen, Nachweis bzw. Ausschluss von Infektionen). Darüber

hinaus gibt es verschiedene Methoden bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation (u.a. Art des Konditionierungsprotokolls, Art der Gewinnung des Stammzelltransplantats, Notwendigkeit und Art der in-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Art der GvHD (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)-Prophylaxe, Mehrfachtransplantationen) und die Frage, bei welchen Indikationen ist die Gabe von Zellkompartimenten (z. B. T-Zellkonzentrate) vor oder nach Stammzelltransplantation mit einem gesicherten Nutzen verbunden.

Indikationen, bei denen in Deutschland Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandten Spendern** in der Routineversorgung durchgeführt werden, obwohl sie von der EBMT der Kategorie **NR = not generally recommended (nicht allgemein empfohlen)**, zugeordnet worden, sind u.a.:

- akute myeloische Leukämie (AML) refraktäres Rezidiv
- akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv
- Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv und
- Hodgkin-Lymphom.

Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender** bei Indikationen, die von der EBMT der Kategorie **D = developmental, pilot studies can be approved in specialist units (experimentell, Behandlung können in Pilotstudien an spezialisierten Zentren durchgeführt werden)** zugeordnet wurden, werden nach Erfahrung des Kompetenzzentrums (KC) Onkologie des MDK in einer relevanten Fallzahl durchgeführt bei:

- CLL
- multiples Myelom und
- schwere aplastische Anämie.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie werden in Deutschland sehr häufig Behandlungen mit Stammzelltransplantationen routinemäßig durchgeführt, die von der EBMT der Kategorie **CP = to be undertaken in approved clinical protocols (Behandlung sollte im Rahmen klinischer Prüfprotokolle erfolgen)** zugeordnet wurden:

- AML alle Krankheitsstadien, allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender
- AML, refraktäres Rezidiv, allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender
- Intermediär oder hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, Rezidiv, CR 2, CR 3, allogene Transplantation mit Geschwisterspender oder nicht-verwandtem Spender
- Hodgkin-Lymphom, fortgeschritteneres Stadium, allogene Transplantation mit Geschwisterspender
- Multiples Myelom, alle Stadien, allogene Transplantation mit Geschwisterspender.

Diese Zusammenstellung zeigt, dass in Deutschland in einem großen Umfang allogene Transplantationen bei Indikationen durchgeführt werden, die von der EBMT als für die

Routineversorgung wissenschaftlich noch nicht ausreichend gesichert eingestuft werden und deshalb auf Empfehlung der EBMT ausschließlich im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden sollten. In einem geringeren Umfang werden in Deutschland auch Transplantationen bei Indikation durchgeführt, bei denen von der EBMT Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation ausdrücklich nicht empfohlen werden. Diese Erfahrungen des KC Onkologie belegen, dass in Deutschland für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung in der Routineversorgung bei Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** zu beobachten ist.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie ist eine medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung bei Behandlung mit **autologer Stammzelltransplantation** weniger häufig. Allerdings können auch hier Fälle vorgelegt werden, in denen außerhalb klinischer Prüfprotokolle Behandlungen mit Stammzelltransplantation durchgeführt wurden, die von der EBMT der Kategorie CP, D oder NR zugeordnet wurden:

- akute lymphatische Leukämie (ALL),
- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL) und
- solide Tumore, z. B. Weichteilsarkome, Brustkrebs.

Es handelt sich bei den genannten Indikationen durchweg um Indikationen, bei denen der Nutzen einer autologen Stammzelltransplantation noch nicht wissenschaftlich gesichert ist. Es ergibt sich somit keine medizinische Begründung, diese Behandlungen außerhalb klinischer Prüfprotokolle durchzuführen.

Beobachtungen des KC Onkologie zeigen, dass die von der EBMT im Jahr 2002 empfohlenen Altersgrenzen oft in erheblichem Ausmaß überschritten werden, obwohl die Patienten nicht als Teilnehmer an einen klinischen Prüfprotokoll behandelt werden. Die betrifft besonders Behandlungen mit nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation. Auch hier handelt es sich um eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung**, da aufgrund einer noch unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte, ob Behandlungen mit Stammzelltransplantation bei Patienten, deren Alter deutlich oberhalb der von der EBMT empfohlenen Altersgrenze liegt, mit einem Nutzen verbunden sind.

Neue Transplantationsmethoden

Bei allogenen Transplantation hat sich seit erstmaliger Publikation durch S. Slavin im Jahr 1998 die Methode der **dosisreduzierten oder nicht-myeloablativen Stammzelltransplantation** schnell verbreitet. Nach Angaben des Deutschen Registers für Blutstammzelltransplantation wurden im Jahr 2002 20 % aller allogenen Transplantationen nach dieser Methode durchgeführt. Der Vorteil dieser neuen Form der Stammzelltransplantation liegt darin, dass aufgrund der massiven Dosisreduktion der Konditionierungsbehandlung (Vorbehandlung) die Nebenwirkungen in der Frühphase nach Transplantation sehr viel geringer sind. Allerdings muss damit gerechnet werden, dass aufgrund der Dosisreduktion

die Rückfallrate der Leukämieerkrankungen zunimmt, so dass bislang noch völlig offen ist, ob und bei welchen Patienten, diese neue Form der allogenen Transplantation mit einem Vorteil verbunden sein könnte. Nach übereinstimmender Empfehlung aller anerkannten Experten und Arbeitsgruppen, sollte diese neue Behandlungsmethode deshalb an klinische Prüfprotokolle gebunden bleiben. Auch bei autologen Transplantation werden nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle eingesetzt, z. B. bei soliden Tumoren wie Brustkrebs. Auch hier gibt es bislang keine Daten, die einen überlegenen Nutzen im Vergleich zur konventionellen Behandlung belegen. Behandlungen mit dosisreduzierter bzw. nicht-myeloablativer Transplantation außerhalb klinischer Prüfprotokolle entsprechen somit nicht den wissenschaftlich gesicherten Therapiestandards. Auch unter dem Gesichtspunkt des Patientenschutzes ist die Erprobung neuer Transplantationsverfahren außerhalb klinischer Prüfprotokolle problematisch.

Bei der **nicht-myeloablativen Stammzelltransplantation** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom
- und bei den autologen Transplantationen: solide Tumoren (Mamma-Ca).

Eine der häufigsten Todesursachen nach allogener Transplantation ist die **Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (englisch GvHD)**. Dabei kommt es zu einer Abstoßung des Organismus des Patienten durch das Spenderimmunsystem. Inzwischen existieren anerkannte Protokolle zur Vorbeugung und Behandlung von GvHD. Da diese Komplikation, besonders bei Transplantationen mit nicht-verwandten Spendern in vielen Fällen immer noch für tödliche Komplikationen oder schwere chronische Symptome verantwortlich ist, werden neuen Verfahren entwickelt. Ausgelöst wird die GvHD durch T-Zellen (eine Untergruppe von Immunzellen) im Spendertransplantat. Durch Entfernung der T-Zellen aus dem Transplantat, kann die Rate schwerer GvHD gesenkt werden, allerdings steigt dadurch die Gefahr der Transplantatabstoßung und die Rate von Leukämierückfällen. Man versucht zur Zeit durch aufwändige Verfahren der **in-vitro-Aufbereitung**, verschiedene Arten von Immunzellen aus dem Transplantat zu entfernen oder ihre Zahl auf eine bestimmte Konzentration einzugrenzen. Gleichzeitig werden Verfahren untersucht, die die Gabe von Spenderimmunzellen im Anschluss an eine allogene Transplantation vorsehen. Der Nutzen dieser neuen Verfahren kann noch nicht abschließend bewertet werden, so dass Verfahren der in-vitro-Aufbereitung ebenfalls an klinische Prüfprotokolle gebunden werden müssen, so lange ihr Nutzen nicht wissenschaftlich belegt wurde. Andernfalls würde durch in-vitro-Präparation von Stammzellpräparaten ein erheblicher Laboraufwand verursacht, ohne dass dies zu einer wissenschaftlich belegten Verbesserung der Versorgung beitragen würde.

Bei der **in-vitro-Aufbereitung** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)

Ein weiterer kritischer Punkt ist der Nutzen von **Mehrfachtransplantationen**. Zunehmend werden zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen mehrfache Stammzelltransplantationen eingesetzt. Dies betrifft entweder autologe Mehrfachtransplantationen oder Kombinationen von autologer und allogener Transplantation (**Hybridtransplantationen**). Bei der großen Mehrzahl der Behandlungen gibt es bislang aber keine Daten, die den Vorteil einer Mehrfachtransplantation im Vergleich zur einfachen Durchführung der Behandlung belegen, so dass auch diese Form der Stammzelltransplantation zunächst auf klinische Studien beschränkt bleiben sollte.

Bei den **Mehrfachtransplantationen** sind folgende Indikationen zu bewerten:

- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom

Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden

Der Nutzen der Stammzelltransplantation muß indikationsspezifisch, das heißt, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten und dem Krankheitsstadium bewertet werden. Bei einigen Erkrankungen stellt eine Stammzelltransplantation die einzige Möglichkeit der Heilung dar, z. B. bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die auf immunsuppressive Therapie nicht ansprechen oder bei Patienten mit akuter Leukämie in zweiter kompletter Remission. Bei anderen Indikationen konnte durch klinische Studien belegt werden, dass die Behandlungsergebnisse der Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie günstiger sind, z. B. bei Patienten mit Standardrisiko AML (akute myeloische Leukämie) und allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender im Alter bis zu 60 Jahren oder bei Patienten mit multiplen Myelom im Stadium II / III und autologer Stammzelltransplantation im Alter bis zu 65 Jahren. Bei wiederum anderen Indikationen ist der überlegene Nutzen der Stammzelltransplantation gegenüber anderen Methoden nicht belegt.

Häufigkeit der Erkrankung

Die in der Anlage aufgeführten Leukämien, Lymphome und soliden Tumoren treten mit unterschiedlicher Inzidenz auf. Die Behandlungsmethode „Stammzelltransplantation“ wird neben anderen Therapieverfahren bei diesen Erkrankungen eingesetzt. Der Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation weist für das Jahr 2002 1.116 Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation und 3.009 Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation aus.

Spontanverlauf

Wie unter dem Punkt „Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden“ dargestellt, existieren wissenschaftliche Erkenntnisse, die belegen, dass bei bestimmten bösartigen Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems durch Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann. Bei anderen Erkrankungen fehlen diese Nachweise.

Diagnostische und therapeutische Alternativen

Je nach Art der malignen Erkrankung besteht die therapeutische Alternative in konventionell dosierter Chemotherapie oder in einer immunsuppressiven Behandlung.

Ökonomische Relevanz

Kostenabschätzung für den einzelnen Patienten

Behandlungen mit Stammzelltransplantation werden die höchsten Krankenhausentgelte zugeordnet. Bei den bis Ende 2003 gültigen Fallpauschalen der Gruppe 11 betrug das Entgelt für allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandten Spendern bis zu € 185.000 (FP 11.01) und auch im DRG-System können sehr hohe Relativgewichte zugeordnet werden (DRG A04A „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, HLA-verschieden“: Relativgewicht nach G-DRG Version 2004: 31,258).

Kosten-/Nutzenabwägung

Behandlungen mit Blutstammzelltransplantation sind im Einzelfall mit sehr hohen Kosten verbunden. Dies zeigt sowohl die sehr hohe Bewertung der Fallpauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Gruppe 11, die bis 31.12.2003 gültig waren als auch die Bewertung der DRG-Pauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation seit 01.01.2004. Eine positive Kosten-/Nutzenabwägung kann sich deshalb nur bei solchen Fällen ergeben, bei denen wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse bestehen, dass durch Behandlung mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventionellen Behandlungsmethoden die Heilungschance signifikant erhöht werden kann oder die Überlebenszeit signifikant verlängert werden kann. Die Mehrkosten im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ergeben sich aufgrund der Kosten für die Transplantatbeschaffung und der höheren Nebenwirkungsrate bei myeloablativer Therapie. Bei allogenen Stammzelltransplantationsverfahren ergeben sich außerdem erhebliche zusätzliche Kosten zur Prophylaxe und Behandlung immunologischer Komplikationen (sogenannte Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung). Bei vergleichbarem medizinischen Nutzen muß deshalb entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot in jedem Fall auf konventionelle Behandlungsmethoden anstelle von Behandlungen mit Stammzelltransplantation verwiesen werden.

Antrag zur Beratung

Wir beantragen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, vordringlich zu bewerten, welche Behandlungen mit Stammzelltransplantation und aus Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten im Hinblick auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche

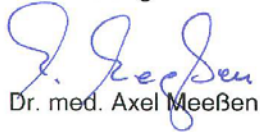
Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Wir beantragen aufgrund der höheren Kosten und der im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhten Behandlungsfrequenz zunächst das Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation und anschließend das autologe Transplantationsverfahren unter folgenden Gesichtspunkten zu bewerten:

- **Welche der in der Anlage genannten Verfahren der Stammzelltransplantation sind für welche der in der Anlage genannten Indikationen mit einem wissenschaftlich gesicherten Nutzen verbunden?**

Das diesem Antrag beigefügte Gutachten des Kompetenz Centrum Onkologie kann als Basis für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
In Vertretung


Dr. med. Axel Meeßen

Anlagen

Verfahren	Indikation
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv • Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv • Hodgkin-Lymphom • CLL • Multiples Myelom • schwere aplastische Anämie
Allogene Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples Myelom, alle Stadien
Autologe Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML) • chronisch lymphatische Leukämie (CLL) • solide Tumoren (Weichteilsarkome, Brustkrebs)
Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (allogen)	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML) • Non-Hodgkin-Lymphom • Multiples Myelom
Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (autolog)	<ul style="list-style-type: none"> • Solide Tumoren (Brustkrebs)
in-vitro-Aufbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML)
Mehrfachtransplantationen	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphom • Multiples Myelom

Gutachten

zur Begründung eines Antrags an den Ausschuss Krankenhaus zur Beratung über „Behandlungen mit Stammzelltransplantation und von Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten“

Inhaltsverzeichnis

1 Darstellung des Auftrags an das KC Onkologie.....	2
1.1 Anregungen des KC Onkologie zur Formulierung des Antrags an den Krankenhausausschuss.....	2
2 Begründung des Antrags an den Ausschuss Krankenhaus	2
2.1 Wirtschaftliche Aspekte	2
2.2 Hinweise für Überversorgung bei Behandlungen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation	3
2.2.1 Entwicklung der Transplantationsfrequenz in Deutschland.....	3
2.2.2 Vergleich der Transplantationsfrequenz in Deutschland mit den übrigen Ländern der EU.....	4
2.2.3 Hinweise für medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung	5
2.2.4 Hinweise für Verbreitung wissenschaftlich nicht gesicherter Transplantationsverfahren	10
2.2.4.1 Neue Methoden der Konditionierung	10
2.2.4.2 Neue Methoden der in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats	13
2.2.4.2.1 Mehrfachtransplantationen	15
2.2.4.2.1 Ökonomische Relevanz der in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats.....	15
3 Empfehlungen des Gutachters	16
4 Literaturverzeichnis	17

KC Onkologie 3665 / 2003

1 Darstellung des Auftrags an das KC Onkologie

1.1 Anregungen des KC Onkologie zur Formulierung des Antrags an den Krankenhausausschuss

Das KC Onkologie empfiehlt als Methode zur Prüfung für den Bundesausschuss nicht „Hochdosismchemotherapie“, sondern „Behandlungen mit Stammzelltransplantation und von Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten“ zu wählen. Der Begriff „Hochdosismchemotherapie“ wird nicht nur im Zusammenhang mit Stammzelltransplantation gebraucht. Es gibt auch Protokolle mit Hochdosismchemotherapie, die unterhalb des myeloablativen Bereiches liegen und keine anschließende Stammzelltransplantation begründen. Ein Beispiel hierfür ist der Einsatz von hochdosiertem Cytosinarabinosid bei der Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML). Diese Formen von „Hochdosismchemotherapie“ entsprechen nicht der Behandlungsmethode, die im Krankenhausausschuss beraten werden soll, so dass der Zusammenhang mit Stammzelltransplantation hergestellt werden sollte. Zur Konditionierung (Vorbehandlung vor Stammzelltransplantation) wird neben hochdosierter zytostatischer Therapie häufig auch Ganzkörperbestrahlung eingesetzt. Aus diesem Grunde wäre der umfassendere Begriff „Hochdosistherapie“ präziser, da er auch Konditionierungsprotokolle mit Ganzkörperbestrahlung einschließt. Allerdings bedeutet auch der umfassendere Begriff „Hochdosistherapie“ eine Einschränkung, da damit neue Transplantationen mit dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen nicht mehr erfasst werden. Bei dieser neuen Methode der allogenen Transplantation werden nur noch geringe Zytostatikadosen in Kombination mit stark immunsuppressiv wirksamen Medikamenten eingesetzt, so dass diese der Kategorie „Hochdosistherapie“ nicht mehr zugeordnet werden können. Außerdem sollte beachtet werden, dass zurzeit neue Methoden entwickelt werden, bei denen nur noch Kompartimente eines Stammzelltransplantats übertragen werden, z. B. Konzentrate von CD34-positiven Stammzellen oder T-Zellen. Auch diese neuen Verfahren sollten im Hinblick auf die Anforderungen von §§ 2, 12, 70 SGB V überprüft werden.

2 Begründung des Antrags an den Ausschuss Krankenhaus

2.1 Wirtschaftliche Aspekte

Behandlungen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation werden die höchsten Krankenhausentgelte zugeordnet. Wenn die Fallpauschalen der Gruppe 11 zugeordnet werden, die noch bis Ende dieses Jahres für Kliniken gelten, die nicht für das DRG-System optiert haben, beträgt das Entgelt für allogene (Transplantat stammt von einem gesunden Spender) Stammzelltransplantation und nichtverwandten Spendern ca. 185.000 (FP 11.01), bei allogenen Transplantationen mit Geschwisterspendern ca. 125.000 (FP 11.02) und bei autologen (= autogen, Stammzelltransplantat stammt vom Patienten selbst) Transplantationen ca. 90.000 (FP 11.03). Für Kinder bis zum 14. Lebensjahr liegen die entsprechenden Entgelte um ca. 30 % niedriger.

Auch im DRG-System werden Behandlungen mit Stammzelltransplantation sehr hohe Relativgewichte zugeordnet:

DRG	Bezeichnung	Bewertungsrelation nach G-DRG Version 2004
A04A	Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, HLA-verschieden	31,258
A04B	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, HLA-identisch, Alter < 19 Jahre oder äußerst schwere CCC	28,538

KC Onkologie 3665 / 2003

A04C	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, HLA-identisch, Alter > 18 Jahre ohne äußerst schwere CCC	22,213
A15A	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen mit in-vitro-Aufarbeitung, Alter < 19 Jahre	19,912
A15B	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen mit in-vitro-Aufbereitung, Alter > 18 Jahre	9,365
A15C	Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, ohne In-vitro-Aufbereitung	7,419

Somit ergibt sich, dass bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation sowohl nach dem alten Entgeltsystem als auch dem neuen DRG-System weit überdurchschnittliche Krankenhausentgelte pro Behandlungsfall zugeordnet werden. Aufgrund der sehr hohen Fallkosten ergibt sich eine besondere ökonomische Relevanz.

2.2 Hinweise für Überversorgung bei Behandlungen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation

2.2.1 Entwicklung der Transplantationsfrequenz in Deutschland

Der Jahresbericht 2002/2003 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen enthält Daten für die Jahre 1998 bis 2002. Bei Stammzelltransplantationen muss grundsätzlich zwischen allogenen Transplantationen (Transplantat stammt von einem gesunden Spender) und autologen (synonym: autogenen) Transplantationen (Transplantat wurde vom Patienten selbst gewonnen) unterschieden werden.

Im Jahr 1998 wurden in Deutschland 1.118 und im Jahr 2002 1.416 allogene Ersttransplantationen durchgeführt. Somit ergibt sich ein Zuwachs von 27 % für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation.

1998 wurden in Deutschland 2.444 autologe Ersttransplantationen durchgeführt. Im Jahr 2002 betrug die Anzahl 2.200. Die Rohdaten zeigen also eine Abnahme der Frequenz autologer Stammzelltransplantationen. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass im Jahr 1998 viele Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation bei wissenschaftlich nicht gesicherten Indikationen durchgeführt wurden. Dies betrifft Patientinnen mit Mammakarzinom oder Ovarialkarzinom und Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom. 1998 handelte es sich bei Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation bei diesen Indikationen um eine neue Therapieoption, in die große Hoffnungen gesetzt wurden. Allerdings gibt es bis heute, trotz intensiver klinischer Forschung, keine Daten, die einen Nutzen für diese neue Behandlungsform belegen. Diese Diagnosen waren deshalb im Diagnoseschlüssel der Fallpauschale 11.03 auch nicht enthalten, so dass den Behandlungen keine Fallpauschale der Gruppe 11 zugeordnet werden konnte. Nachdem bis heute keine Daten vorgelegt wurden, die einen Nutzen wissenschaftlich belegen, wurden diese Behandlungen inzwischen wieder weitgehend verlassen. So wurden im Jahr 1998 bei 490 Patientinnen mit Mammakarzinom, 66 Patientinnen mit Ovarialkarzinom und 43 Patienten mit Bronchialkarzinom eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Jahr 2002 gingen diese Zahlen auf 9, 16 bzw. 1 zurück. Werden diese drei Diagnosen bei der Errechnung der Transplantationsfrequenz nicht berücksichtigt, wurden im Jahr 1998 1.845 und im Jahr 2002 2.174 autologe Ersttransplantationen in Deutschland durchgeführt. Damit ergibt sich auch für Behandlungen mit autologer Ersttransplantation ein Zuwachs von 17 %.

Zusammenfassend ergibt sich somit insbesondere für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eine erhebliche Steigerung der Fallzahl, als möglicher Hinweis auf eine Überversorgung.

2.2.2 Vergleich der Transplantationsfrequenz in Deutschland mit den übrigen Ländern der EU

Europaweit werden von der Europäischen Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantationen (EBMT) die Transplantationszahlen bei den europäischen Zentren abgefragt. Die neuesten verfügbaren Daten betreffen das Jahr 2001 (Gratwohl A et al., 2002).

Für die Staaten der EU wurden von der EBMT folgende Frequenzen für allogene Stammzelltransplantation im Jahr 2001 erhoben:

Rang	Land	Gesamtzahl allogener Transplantationen	Allogene Transplantationen auf 10 Millionen Einwohner
1	Finnland	95	183
2	Schweden	154	173
3	Italien	964	167
4	Belgien	170	165
5	Deutschland	1375	164
6	Niederlande	247	153
7	Österreich	118	144
8	Großbritannien	772	129
9	Frankreich	696	116
10	Spanien	450	112
11	Dänemark	60	111
12	Portugal	90	89
13	Irland	32	82
14	Griechenland	77	73
15	Luxemburg	keine Meldung	
	EU-Durchschnitt	-	133

Die Zahlen zeigen das die Transplantationsfrequenz in Deutschland etwa 26 % über dem EU-Durchschnitt liegt. Dies kann auf eine mögliche Überversorgung hindeuten.

Die korrespondierenden Zahlen für autologe Transplantationen können der folgenden Tabelle entnommen werden

Rang	Land	Autologe Stammzelltransplantationen insgesamt	Autologe Tansplantationen auf 10 Millionen Einwohner
1	Frankreich	2447	409
2	Italien	2205	382
3	Spanien	1423	355
4	Finnland	182	350
5	Belgien	357	347
6	Schweden	275	309

KC Onkologie 3665 / 2003

7	Deutschland	2124	254
8	Österreich	192	234
9	Großbritannien	1332	223
10	Niederlande	326	202
11	Irland	69	154
12	Dänemark	78	144
13	Portugal	133	132
14	Griechenland	107	101
15	Luxemburg	keine Meldung	
	EU-Durchschnitt		257

Die Frequenz autologer Transplantationen im Jahr 2001 in Deutschland entspricht der durchschnittlichen Transplantationsfrequenz in der EU. Somit ergibt der Vergleich für Behandlungen mit autologer Transplantation innerhalb der EU für Deutschland weder einen Hinweis auf eine Über- noch eine Unterversorgung.

2.2.3 Hinweise für medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung

Im Jahr 2002 wurde von der Europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) unter Beteiligung des Vorsitzenden der Deutschen Fachgesellschaft (Prof. Norbert Schmitz) eine aktualisierte Zusammenstellung der in Europa akzeptierten Indikationen für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation publiziert (Urbano-Ispizua A et al., 2002).

Die Europäische Fachgesellschaft (EBMT) ordnet alle Indikationen vier Kategorien zu:

- *Standard (S)*
Es handelt sich um Behandlungen mit Stammzelltransplantation bei anerkannten Standardindikationen, die an allen Stammzelltransplantationszentren mit ausreichender Erfahrung routinemäßig durchgeführt werden können. Es liegen Daten vor, die zeigen, dass die Behandlungsergebnisse mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu alternativen Therapieverfahren (z. B. konventionelle Chemotherapie) mindestens gleich gut oder überlegen sind. Allerdings bedeutet „Standard“ nicht, dass es sich notwendigerweise um die optimale Therapie für einen bestimmten Patienten in allen denkbaren klinischen Konstellationen handelt.
- *Clinical Research Protocol (CP)* (Klinisches Prüfprotokoll)
Der Stellenwert von Transplantationen für Patienten in diesen Kategorien ist noch nicht abschließend zu beurteilen und muss deshalb weiter untersucht werden. Es wird empfohlen, Patienten mit diesen Indikationen ausschließlich im Rahmen klinischer Prüfprotokolle zu behandeln. Das Prüfprotokoll muss durch eine Ethikkommission genehmigt worden sein.
- *Developmental (D)* (frühe Phase der klinischen Entwicklung)
Transplantationen wurden als „developmental“ klassifiziert, wenn nur geringe Erfahrung mit dieser Art der Transplantation vorliegt. Die Kategorie beschreibt in der Regel neue Therapieansätze, die sich in einem frühen Stadium der klinischen Erprobung befinden. Dies schließt nicht aus, dass in einem anderen Krankheitsstadium eine Behandlung mit Stammzelltransplantation der Kategorie S oder CP zugeordnet wurde. Solche Patienten sollen ausschließlich im Rahmen von Prüfprotokollen, die von einer Ethikkommission genehmigt wurden, und ausschließlich an Zentren mit besonderer Erfahrung in dieser Indikation behandelt werden.
- *Not generally recommended (NR)* (Nicht allgemein empfohlen)
Dieser Kategorie wurden Indikationen zugeordnet bei denen Patienten üblicherweise nicht

KC Onkologie 3665 / 2003

mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation behandelt werden. Überlappungen mit der Kategorie D können vorkommen. Diese Kategorie umfasst auch frühe Krankheitsstadien bei denen die Ergebnisse der konventionellen Behandlung so gut sind, dass es nicht gerechtfertigt ist, das höhere Risiko für tödliche Komplikationen bei Stammzelltransplantation einzugehen. Andererseits handelt es sich um Indikationen bei denen die Erkrankung so weit fortgeschritten ist, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung so gering ist, dass das mit der Stammzellentnahme verbundene Risiko für einen Stammzellspender kaum zu rechtfertigen ist. Anders kann die Situation in Fällen bewertet werden, bei denen ein syngener Stammzellspender (eineiiger Zwilling) verfügbar ist.

Die folgende Tabelle, die die häufigsten Indikationen bei Behandlung erwachsener Patienten mit Stammzelltransplantation den genannten Kategorien zuordnet, wurde der bereits zitierten Publikation der EBMT aus dem Jahr 2002 entnommen.

KC Onkologie 3665 / 2003

Erkrankung	Krankheitsstadium	Allogen		Autolog
		Geschwisterspender	Alternativer Spender	
AML	CR1, CR2	S	CP	S
	CR3, Incipient relapse	S	CP	CP
	M3 Molecular persistence	S	CP	NR
	M3 2 nd molecular remission	S	CP	S
	Relapse or refractory	CP	NR	NR
ALL	CR1 (high risk), CR2, incipient rel.	S	S	CP
	Relapse or refractory	CP	NR	NR
CML	Chronic phase	S	S	CP
	Accelerated phase	S	S	NR
	Blast crisis	D	NR	NR
Myeloproliferative disorders	(non-CML)	CP	D	D
Myelodysplastic syndrome	RA, RARS, RAEB, CMMoL	S	S	CP
	RAEBt, sAML in CR1 or CR2	S	CP	CP
	More advanced stages	S	CP	NR
CLL		S	D	CP
NHL High and intermediate grade	CR1	NR	NR	S
	Relapse, CR2, CR3	CP	CP	S
Low grade	Refractory	CP	NR	NR
	CR1	NR	NR	CP
Hodgkin's disease	Relapse, CR2, CR3	CP	D	S
	CR1	NR	NR	CP
	1 st relapse, CR2, CR3	CP	NR	S
Myeloma	Refractory	CP	NR	CP
		CP	D	S
Severe aplastic anaemia	Age 17 – 45	S	D	NR
Parox. Noct. Hemoglobinuria	(PNH)	CP	D	-
Solid tumours				
Breast cancer	Adjuvant and inflammatory	NR	NR	CP
Breast cancer	Metastatic responding	D	NR	CP
Germ cell tumours	Sensitive relapses	NR	NR	S
Germ cell tumours	Refractory	NR	NR	CP
Ovarian cancer	MRD (minimal residual disease)	NR	NR	CP
Ovarian cancer	Refractory	D	NR	NR
Glioma	Post-surgery	NR	NR	D
Small cell l. c. (limited/"good")	Upfront (=Primärtherapie)	NR	NR	CP
Renal cell carcinoma	Metastatic	D	NR	NR
Autoimmune disorders				
ITP with bleeding		-	-	D
Systemic sclerosis		-	-	D
Rheumatoid arthritis		-	-	D
Multiple sclerosis		-	-	D
SLE		-	-	D
Amyloidosis (AL)		D	NR	D

S = in standard use for selected patients (Standardtherapie für ausgewählte Patienten); **CP** = to be undertaken in approved Clinical Protocols (Behandlung sollte im Rahmen klinischer Prüfprotokolle erfolgen); **D** = developmental or pilot studies can be approved in specialist units (Behandlung sollte in Pilotstudien an spezialisierten Zentren durchgeführt werden); **NR** = not generally recommended (nicht allgemein empfohlen), **CR** (komplette Remission, akzeptiert ist folgende Definition für akute Leukämien: Asymptomatischer Patient ohne Befunde, die auf eine extramedulläre Manifestation der Leukämie hinweisen. Zwei normozelluläre Knochenmarkproben im Abstand von mindestens 4 Wochen mit $\leq 5\%$ Blasten und normaler Granulo-, Erythro- und Megakaryozytopoese. Normales Blutbild mit Leukozyten $\geq 3.000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und Hb $\geq 10\text{ g/dl}$ für mindestens 4 Wochen (Berman-E et al., 1991).), **CR 1, 2, etc.** (1. CR, 2. CR, 3. CR, usw.), **sibling donor** (gemeint sind HLA-identische Geschwisterspender), **alternative donor** (gemeint sind nicht-verwandte Spender oder (seltener) nicht HLA-identische Familienspender), **incipient relapse** (gemeint ist ein beginnender Rückfall mit einem medullären Blastenanteil $< 30\%$), **established relapse** (gemeint ist ein voll entwickelter Rückfall mit einem medullären Blastenanteil $\geq 30\%$)

Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) (Urbano-Ispizua A et al., 2002)

KC Onkologie 3665 / 2003

Nach Erfahrungen des KC Onkologie, welches auf Anforderung durch die GKV Gutachten zu mehr als 600 Behandlungsfällen mit Hochdosis-Therapie und Stammzelltransplantationen erstellt hat, werden von deutschen Transplantationszentrum in einem erheblichen Umfang Behandlungen mit Stammzelltransplantation und Hochdosis-Therapie bei Indikationen durchgeführt, die von der EBMT den Kategorien CP, D oder NR zugeordnet wurden. Ein großer Teil, möglicherweise sogar der überwiegende Teil entfällt dabei auf Behandlungen von Patienten, die nicht in geeignete klinische Prüfprotokolle eingeschlossen wurden. Dies stellt einen Verstoß gegen die im AMG und den europaweit akzeptierten GCP-Standards enthaltenen Bestimmungen zum Patientenschutz dar, die die Erprobung neuer Behandlungsmethoden an ein von einer Ethikkommission genehmigtes Prüfprotokoll und das Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie binden. Außerdem wird im Regelfall zusätzlich der Abschluss einer Probandenversicherung zur finanziellen Absicherung des Patienten beim Auftreten unerwarteter schwerer Nebenwirkungen vorgeschrieben.

Indikationen, bei denen in Deutschland Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandten Spendern durchgeführt werden, obwohl sie von der EBMT der Kategorie NR zugeordnet worden sind u.a.:

- akute myeloische Leukämie (AML) refraktäres Rezidiv,
- akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv,
- Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv und
- Hodgkin-Lymphom.

Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Indikationen, die von der EBMT der Kategorie D zugeordnet wurden, werden nach Erfahrung des KC Onkologie in einer relevanten Fallzahl durchgeführt bei:

- CLL, allogene Transplantation,
- multiples Myelom und
- schwere aplastische Anämie.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie werden in Deutschland sehr häufig Behandlungen mit Stammzelltransplantationen routinemäßig durchgeführt, die von der EBMT der Kategorie CP zugeordnet wurden:

- AML alle Krankheitsstadien, allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender,
- AML, refraktäres Rezidiv, allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender,
- Intermediär oder hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, Rezidiv, CR 2, CR 3, allogene Transplantation mit Geschwisterspender oder nicht-verwandtem Spender
- Hodgkin-Lymphom, fortgeschrittenes Stadium, allogene Transplantation mit Geschwisterspender
- Multiples Myelom, alle Stadien, allogene Transplantation mit Geschwisterspender.

Diese Zusammenstellung zeigt, dass in Deutschland in einem großen Umfang allogene Transplantationen bei Indikationen durchgeführt werden, die von der EBMT als wissenschaftlich noch nicht ausreichend gesichert eingestuft werden und deshalb auf Empfehlung der EBMT ausschließlich im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden sollten. In einem geringeren Umfang werden in Deutschland auch Transplantationen bei Indikation durchgeführt, bei denen von der EBMT Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation ausdrücklich nicht empfohlen werden. Diese Erfahrungen des KC Onkologie belegen, dass in Deutschland für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eine medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung zu beobachten ist.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie ist eine medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung bei Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation weniger häufig. Allerdings können auch hier Fälle vorgelegt werden, in denen außerhalb klinischer Prüfprotokolle Behandlungen

gen mit Stammzelltransplantation durchgeführt wurden, die von der EBMT der Kategorie C, D oder NR zugeordnet wurden:

- akute lymphatische Leukämie (ALL),
- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL) und
- solide Tumore, z. B. Weichteilsarkome.

Es handelt sich bei den genannten Indikationen durchweg um Indikationen, bei denen der Nutzen einer autologen Stammzelltransplantation noch nicht wissenschaftlich gesichert ist. Es ergibt sich somit keine medizinische Begründung, diese Behandlungen außerhalb klinischer Prüfprotokolle durchzuführen.

Bei Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Risiko für therapieassoziierte Komplikationen beschrieben. Ältere Patienten versterben häufiger an transplantationsbedingten Komplikationen. Besonders deutlich ist dieser Zusammenhang bei allogener Stammzelltransplantation (Gratwohl A et al., 1998). Das Risiko an einer GvHD zu erkranken, steigt mit dem Lebensalter und ist bei allogener Transplantation mit Geschwisterspendern bei Patienten über 40 Jahren etwa doppelt so hoch, wie bei Patienten unter 20 Jahren (Nash RA et al., 1992). Bei Fremdspendertransplantationen wurde ebenfalls ein Zusammenhang zwischen GvHD-Inzidenz und Alter beschrieben (Kernan NA et al., 1993). Das Risiko, an einer schweren chronischen GvHD (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung) zu erkranken, ist bei allogenen Fremdspendertransplantationen im Vergleich zu allogenen Transplantationen mit HLA-identischen Geschwisterspendern signifikant erhöht. So zeigte eine Untersuchung des Londoner Transplantationszentrums, dass das Risiko eine chronische GvHD (cGVHD) zu erleiden bei allogenen Transplantationen mit Geschwistern 49 % insgesamt bzw. 32 % für extensive cGVHD (= besonders schwerwiegend) und bei Fremdspendertransplantationen 77 % insgesamt bzw. 54 % für extensive cGVHD ($p = 0,02$) beträgt (Marks DI et al., 1993). Deshalb sind Infektionen (entstehen häufig infolge der Immunsuppression (Unterdrückung des Immunsystems) bei GvHD) und direkte Folgen einer akuten oder chronischen GvHD die häufigsten Todesursachen nach Fremdspendertransplantation (Kernan NA et al., 1993). Im Vergleich zur Altersgruppe von 21-50 Jahren haben Patienten über 50 Jahren ein 3,4-fach höheres Risiko nach allogener Transplantation mit nicht-verwandten Spendern zu versterben (Hansen JA et al., 1998). Deshalb stellt die EBMT fest: „Das Alter eines Patienten bleibt einer der wichtigsten Faktoren, die das Behandlungsergebnis nach allogener und autologer Stammzelltransplantation beeinflussen“ (deutsche Übersetzung; Urbano-Ispizua A et al., 2002). Folgende obere Altersgrenzen für hämatopoetische Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung werden von der Europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) empfohlen (Urbano-Ispizua A et al., 2002):

- 65 Jahre für autologe Stammzelltransplantationen,
- 60 Jahre für die Transplantation mit Geschwisterspendern,
- 50 Jahre für die Transplantation mit nicht-verwandten Spendern.

Beobachtungen des KC Onkologie zeigen, dass die von der EBMT im Jahr 2002 empfohlenen Altersgrenzen oft in erheblichem Ausmaß überschritten werden, obwohl die Patienten nicht als Teilnehmer an einem klinischen Prüfprotokoll behandelt werden. Die betrifft besonders Behandlungen mit nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation (siehe Abschnitt 2.2.4). Auch hier handelt es sich um eine medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung, da aufgrund einer noch unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte, ob Behandlungen mit Stammzelltransplantation bei Patienten, deren Alter deutlich oberhalb der von der EBMT empfohlenen Altersgrenze liegt, mit einem Nutzen verbunden sind.

2.2.4 Hinweise für Verbreitung wissenschaftlich nicht gesicherter Transplantationsverfahren

2.2.4.1 Neue Methoden der Konditionierung

„Myeloablative Therapie“ oder „myeloablative Transplantation“ sind Synonyme für eine myeloablative Konditionierung. Bei dieser Form der Vorbehandlung werden zytostatisch wirksame Medikamente (Medikamente, die das Zellwachstum hemmen) gegebenenfalls in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, so hoch dosiert, so dass die Patienten aufgrund der extrem langen Knochenmarkaplasie (Phase der Unterdrückung der Blutbildung im Knochenmark nach Chemotherapie) die Behandlung in der Regel nicht überleben würden. Bei solchen Konditionierungsprotokollen ist deshalb die Gabe eines Stammzelltransplantats zur Wiederherstellung der Knochenmarkfunktion zwingend erforderlich. Die Dosissteigerung in den myeloablativen Bereich verstärkt bei einigen Tumor- bzw. Leukämieerkrankungen die Wirksamkeit der zytostatischen Medikamente, so dass mit dieser Behandlung bessere Erfolge erzielt werden können. Grundprinzip ist dabei die Steigerung der Dosisintensität (Zytostatikadosis pro Kurs), das heißt, dass mit einem Therapiekurs (= Konditionierungsbehandlung, in der Regel 2 bis 6 Tage) die unter Inkaufnahme einer weitestgehenden Zerstörung des blutbildenden Knochenmarks bei anschließender Gabe eines Stammzelltransplantats maximal mögliche Zytostatikadosis gegebenenfalls in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung verabreicht wird.

In den letzten Jahren wurden dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle entwickelt, die nicht mehr maximal dosiert sind, so dass das klassische Konzept der myeloablativen Therapie verlassen wurde. Dies betrifft sowohl Konditionierungen bei autologer (Stammzellen stammen vom Patienten) als auch allogener (Stammzellen stammen von einem gesunden Spender) Transplantation.

Von führenden Vertretern der deutschen Fachgesellschaft DAG-KBT wurde für nicht-myeloablative Hochdosistherapien bei autologer Stammzellgabe die Bezeichnung „Hochdosierte myelosuppressive Chemotherapie mit fakultativer autologer Stammzelltransplantation“ gebraucht (Link H et al., 1997). Dabei handelt es sich um Hochdosisprotokolle, die früher auch ohne anschließende autologe Stammzelltransplantation eingesetzt wurden (z. B. Melphalan 100 bis 140 mg pro m² bei Patienten mit multiplen Myelomen oder S-HAM (sequentielles Hochdosis Ara-C und Mitoxantron) bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie). Bei Anwendung solcher Hochdosisprotokolle kommt es deshalb zwar zu einer länger andauernden Knochenmarkaplasie, aber die Blutzellwerte steigen innerhalb eines Zeitraums von vier bis sechs Wochen spontan (ohne Gabe eines Stammzelltransplantats) wieder in den Normbereich an, so dass die Mehrzahl der Patienten diese Behandlung ohne die anschließende Gabe eines Stammzelltransplantats überlebt. Aufgrund der verlängerten Aplasiezeit treten allerdings zahlreiche Komplikationen auf (z. B. schwere Infektionen), die bei einem unterschiedlichen Anteil der Patienten auch tödlich sein können. Inzwischen wurde die Möglichkeit der autologen peripheren Blutstammzelltransplantation entwickelt, die ohne größere Belastungen für den Patienten eine autologe Blutstammzellrückgabe ermöglicht. Dabei werden dem Patienten zunächst eigene Blutstammzellen mit einem Blutzellseparator aus dem venösen Blut entnommen und tiefgefroren. Nach Durchführung der Hochdosistherapie wird das Stammzellkonzentrat aufgetaut und retransfundiert. Es wächst innerhalb von 10 bis 14 Tagen an, so dass die Phase der Knochenmarkaplasie nur sehr kurz ist und damit die Rate schwerer Nebenwirkungen geringer ist. Deshalb erscheint es medizinisch sinnvoll, auch bei vielen „nicht-myeloablativen“ Hochdosistherapien autologe Stammzellen zu transfundieren, um die Komplikationsrate zu senken und die stationäre Aufenthaltsdauer zu verkürzen. Um diese Form der Gabe autologer Stammzellen von einer „Stammzelltransplantation“ nach myeloablativer Konditionierung abzugrenzen, spricht man in der internationalen Fachliteratur von einem „stem cell support“ (deutsch: Stammzellunterstützung). Aufgrund der geringeren Dosis bei diesen nicht-myeloablativen Konditionierungen ist auch die Toxizität, das heißt die Nebenwirkungen geringer, so dass die Behandlung im Ver-

gleich zur autologen Transplantation nach myeloablativer Konditionierung weniger komplikationsreich und damit auch kostengünstiger ist.

Leider sind keine Daten verfügbar, die belegen, wie viel Prozent aller Behandlungen mit autologer Stammzellgabe in Deutschland auf dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle entfallen. Nach Erfahrungen des KC Onkologie dürfte die Rate bei ca. 5-10 % liegen. Es handelt sich überwiegend um Behandlungen älterer Patienten mit multiplen Myelom, malignen Lymphom, akuter myeloischer Leukämie oder MDS. Da Daten von Phase III-Studien fehlen, kann nicht bewertet werden, ob Behandlungen mit dosisreduzierter Konditionierung und autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie zu besseren Therapieergebnissen führen. Zurzeit ist noch nicht geklärt, bei welchen Indikationen für autologe Stammzelltransplantation eine nicht-myeloablativ Hochdosistherapie im Vergleich zur konventionell dosierten Chemotherapie mit einem besseren Behandlungsergebnis verbunden ist. Von führenden Vertretern der DAG-KBT wurde deshalb darauf hingewiesen, dass diese Form der Stammzelltransplantation „noch in klinischer Prüfung“ sei. Es sei noch nicht belegt, dass die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen erforderlich sei. Optimale Zellzahl und Applikationsweise seien noch nicht definiert (Link H et al., 1997).

Allogene Transplantationen mit nicht-myeloablativer bzw. dosisreduzierter Konditionierung werden in der wissenschaftlichen Literatur als „nicht-myeloablativ Stammzelltransplantation“ bezeichnet (Arnold R et al., 2002). Gebräuchlich ist auch die Abkürzung „NST“. In letzter Zeit wurden für allogene Transplantationen neue Konditionierungsverfahren entwickelt, die die vollständige Zerstörung der patienteneigenen Hämatopoese (Blutbildung) vermeiden (Khouri IF et al., 1998; Slavin S et al., 1998; Storb R et al., 1998). Man hat inzwischen festgestellt, dass bei allogener Stammzelltransplantation neben der Zerstörung der Tumor- bzw. Leukämiezellen durch eine myeloablativ Hochdosistherapie die immunologische Kontrolle des Tumor- bzw. Leukämiezellwachstums ein weiterer wichtiger Wirkmechanismus ist. Eine allogene Stammzelltransplantation führt nicht nur dazu, dass die Hämatopoese, sondern auch das gesamte Immunsystem des Patienten durch Spenderzellen ersetzt wird. Man hat durch zahlreiche klinische Beobachtungen feststellen können, dass das Immunsystem des gesunden Spenders bei der Verhinderung des Rückfalls einer Leukämieerkrankung eine entscheidende Rolle spielt. Somit gibt es zwei Mechanismen bei allogener Transplantation, die einen Rückfall der Leukämie verhindern können: Eine myeloablativ Konditionierung mit möglichst weitgehender Zerstörung der Leukämiezellen und eine immunologische Kontrolle noch verbliebener Leukämiezellen durch das gesunde Immunsystem des Spenders. Zurzeit ist noch nicht geklärt, welchem der beiden Mechanismen bei welcher Art von Leukämieerkrankung die größere Bedeutung zukommt. Basierend auf diesen neuen Erkenntnissen wurden nun Konditionierungsprotokolle entwickelt, bei denen die Dosis der zytostatisch wirksamen Medikamente von myeloablativen Konditionierungsprotokollen deutlich (z. B. 50 %) reduziert wird (sogenannte Mini-Transplantationen nach S. Slavin) oder bei denen auf vorwiegend zytostatisch wirksame Medikamente vollständig verzichtet wird (sogenannte Mikro-Transplantationen nach R. Storb). In diesen dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen werden ergänzend oder ausschließlich Medikamente eingesetzt, die kaum noch eine zytostatische (zellzerstörende) Wirkung auf die Hämatopoese (Blutbildung) haben, sondern Immunsuppressiva, also Medikamente, die ganz überwiegend oder ausschließlich das Immunsystem unterdrücken. Die Unterdrückung des Immunsystems ist notwendig, da sonst bei allogener Transplantation die Stammzellen des gesunden Spenders nicht anwachsen können. Übereinstimmend wurde von allen Erstbeschreibern solcher Protokolle festgestellt, dass in der Akutphase nach Transplantation wesentlich weniger schwere Nebenwirkungen auftreten. So müssen die Patienten nicht mehr in speziellen Knochenmarktransplantationsstationen in einer möglichst keimfreien Umgebung behandelt werden. Die Zahl der notwendigen Bluttransfusionen wird drastisch reduziert oder geht sogar auf Null zurück, eine schwere Entzündung der Schleimhaut im Mund und im Magen- und Darmtrakt tritt nicht mehr auf, so dass eine parenterale Ernährung (künstliche Ernährung über die Vene) nicht mehr notwendig ist. Ein extremer und länger andauernder Abfall der Blutzellwerte wird verhindert, so dass wesentlich weniger schwere Infektionen auftreten. So wurde aus den USA berichtet, dass 53 % der mit allogener „Mikro-Transplantation“ behandelten Patienten innerhalb der ersten 60 Tage nach

Transplantation vollständig ambulant geführt werden könnten (McSweeney PA et al., 2001). Ähnlich äußern sich Slavin S et al. (1998), die Erstbeschreiber der allogenen Transplantation mit um 50 % dosisreduzierter Konditionierung („Mini-Transplantation“): *„Wegen der hervorragenden Verfassung der Patienten während der ganzen Behandlung, der fehlenden Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung, der geringeren Häufigkeit akuter Nebenwirkungen (Entzündung der Mundschleimhaut, Fieber und Infektionen), einem kürzeren Zeitraum mit der Notwendigkeit für Thrombozytentransfusionen und einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer schweren Venenverschlusskrankheit der Leber, einer interstitiellen Lungenentzündung oder eines Multiorganversagens sagen wir voraus, dass die allogene nicht-myeloablative Stammzelltransplantation möglicherweise als ambulante Behandlung durchgeführt werden kann“* (deutsche Übersetzung). Aufgrund der erheblich geringeren Nebenwirkungen mit diesem neuen Verfahren der allogenen Transplantation nach nicht-myeloablative Konditionierung wird zurzeit im Rahmen klinischer Studien erforscht, welche Patienten von dieser Behandlung profitieren könnten.

Der Jahresbericht 2002/2003 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation weist aus, dass in Deutschland im Jahr 2002 20 % aller allogenen Stammzelltransplantation Mini- bzw. Mikrotransplantationen mit reduzierter Konditionierungsintensität waren. Nach Erfahrungen des KC Onkologie wird ein Grossteil dieser Behandlung außerhalb klinischer Prüfprotokolle durchgeführt. Dies ist medizinisch nicht zu begründen, da es sich um ein neues Transplantationsverfahren handelt, dessen Wirksamkeit bzw. Nutzen bislang aufgrund einer unzureichenden Erkenntnislage noch nicht wissenschaftlich bewertet werden kann. Aufgrund der wesentlich weniger intensiven Konditionierung könnte die Rückfallrate an Leukämien zunehmen, so dass zurzeit noch nicht geklärt ist, welche Patienten unverändert eine myeloablative intensive Konditionierung benötigen und bei welchen Patienten zukünftig möglicherweise auf eine weniger intensive, nicht-myeloablative Konditionierung übergegangen werden kann. Dies entspricht der Bewertung international anerkannter Experten in der wissenschaftlichen Fachliteratur.

Die Kollegen des Krebszentrums MD Anderson in Texas haben 2002 ihre ersten Ergebnisse mit allogener Transplantation nach dosisreduzierter bzw. nicht-myeloablative Konditionierung bei Patienten mit akuter Leukämie publiziert. Sie ziehen folgende Schlussfolgerungen: *„Nicht-myeloablative Stammzelltransplantationen bei älteren Patienten mit akuter Leukämie oder MDS sind durchführbar und scheinen bei Patienten mit AML in Remission nützlich für eine langfristige Kontrolle der Erkrankung zu sein, weniger nützlich sind sie bei ALL. Weitere kontrollierte klinische Studien mit einem Vergleich zur konventionellen Chemotherapie sind notwendig, um den Stellenwert der nicht-myeloablative Transplantation bei älteren Patienten beurteilen zu können. Vergleichende klinische Studien zu konventionellen Transplantationsverfahren (gemeint sind solche mit myeloablative Konditionierung, Anmerkung der Gutachter) sind notwendig, um den Stellenwert nicht-myeloablative Transplantationen bei jüngeren Patienten zu bestimmen. Diese Behandlungsmethode sollte weiter in klinischen Studien untersucht werden und nicht das konventionelle Therapieverfahren bei geeigneten Patienten ersetzen. Bevor nicht-myeloablative Transplantationsverfahren solche mit myeloablative Konditionierung ersetzen können, ist die Durchführung sorgfältig geplanter kontrollierter klinischer Studien notwendig“* (deutsche Übersetzung) (Giralt S et al., 2002).

Fast in gleicher Weise äußern sich die Kollegen des größten Stammzelltransplantationszentrums der Welt in Seattle, USA: *„Klinische Studien der Phase 2 und 3 für spezielle Erkrankungen sind notwendig, um den klinischen Nutzen und die Grenzen dieser neuen Behandlungsmethode grundlegend bewerten zu können, z. B. im Hinblick auf die Heilungschancen“* (deutsche Übersetzung) (McSweeney PA et al., 2001).

Prof. Slavin, der Erstbeschreiber des Verfahrens der nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (Abkürzung „NST“) äußerte sich noch einmal im Jahr 2002 in einer Übersichtsarbeit zum Stellenwert dieses Verfahrens: *„Obwohl die Ergebnisse von NST vielversprechend sind, sind klinische Studien mit einer größeren Patientenzahl und einer längeren Nachbeobachtungszeit notwendig, um ein optimales Protokoll für NST definieren zu können und den vorhergesagten*

KC Onkologie 3665 / 2003

Nutzen von NST im Vergleich zur konventionellen Knochenmarktransplantation (gemeint sind myeloablative Transplantationsverfahren, Anmerkung des Gutachters) sichern zu können" (deutsche Übersetzung) (Slavin S, 2002).

Auch die staatliche Gesundheitsfürsorge „Medicare“ in den USA bewertet den Stellenwert allogener Transplantationen mit nicht myeloablativer Konditionierung entsprechend (United Government Services, LLC. - Medicare Memo 2002-9.0 - Oktober 25, 2002, abrufbar im Internet unter: www.ugsmedicare.com). In dem zitierten Dokument heißt es unter der Überschrift „Keine Kostenübernahme für nicht-myeloablative Stammzelltransplantationen“ auf Seite 25: *„Medicare erklärt, dass „nicht myeloablative Stammzelltransplantationen“ nicht gleichbedeutend mit der eigenen Definition einer „Stammzelltransplantation“ sind. Die medizinische Literatur beweist, dass es sich um experimentelle Behandlungen handelt und deshalb nicht durch Medicare gedeckt sind, entsprechend den Bestimmungen der Sektion 1862 (a)(1)(A) des Gesetzes zur sozialen Sicherheit (...). Diese Behandlung wird als nicht sinnvoll und notwendig für die Diagnose oder Behandlung einer Erkrankung oder Verletzung oder zum Ausgleich einer Behinderung angesehen. Sektion 1879 des Gesetzes ist bei dieser Art der Behandlung anzuwenden (Verpflichtung zur Begrenzung von Zuwendungen, wo Leistungen von Medicare verboten sind). Für diese experimentellen Behandlungen kann geleistet werden, wenn sie im Rahmen einer klinischen Studie durchgeführt werden, die den nationalen Kriterien zur Kostenübernahme für „qualifizierte“ klinische Studien entspricht.“*

Internationaler Konsens ist somit, dass eine wissenschaftlich fundierte Bewertung der Wirksamkeit bzw. des klinischen Nutzens der neuen Behandlungsmethode einer allogenen Transplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung zurzeit nicht möglich ist und zur Schaffung einer ausreichenden Erkenntnisgrundlage die Durchführung weiterer klinischer Studien notwendig ist. Es handelt sich somit um eine experimentelle Behandlungsform, deren Anwendung nur im Rahmen von, von einer Ethikkommission genehmigten, Prüfprotokollen vertretbar ist.

Problematisch im Sinne der Qualitätssicherung ist nach Beobachtungen des KC Onkologie auch, dass inzwischen eine fast unüberschaubare Fülle von verschiedenen Protokollen für nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation an den deutschen Transplantationszentren eingesetzt werden, über die bislang keine Daten in der wissenschaftlichen Fachliteratur publiziert wurden und deren Wirksamkeit bzw. Nutzen bislang völlig ungewiss ist. Da mit den einzelnen Konditionierungsprotokollen jeweils nur wenige Patienten behandelt werden, ist auch zukünftig ein relevanter wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn über Wirksamkeit und Nutzen stark erschwert oder gar nicht möglich.

2.2.4.2 Neue Methoden der in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats

Ein wichtiger Aspekt der klinischen Forschung zu Behandlungen mit Stammzelltransplantation ist die in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats. Dies bedeutet, dass das Transplantat vor der Gabe an den Patienten im Labor verändert wird, indem die Zusammensetzung bzw. die Eigenschaften der im Transplantat enthaltenen Zellsuspension verändert werden.

Die am längsten praktizierte Form der in-vitro Aufarbeitung ist „Purging“ bei autologer Stammzelltransplantation. Durch „Purging“ wird die Konzentration von Leukämiezellen, die im Stammzelltransplantat enthalten ist, vermindert. Dem autologen Transplantat wurden sowohl zytostatisch wirksame Medikamente (Yeager AM et al., 1986) als auch monoklonale Antikörper gegen Antigene auf den Leukämiezellen (Robertson MJ et al., 1992) zugegeben. Aufgrund einer unzureichenden Datenlage konnte bislang nicht bewertet werden, ob „purging“ langfristig zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse mit autologer Transplantation bei Leukämiepatienten führt (Bensinger WI, 1998). Nachdem ausreichende Erkenntnisse, insbesondere ein randomisierter Vergleich einer ausreichend großen Patientenzahl, zur Sicherung des Nutzens von „purging“ fehlen, „in-vitro purging“ andererseits aber aufwändig ist, wurde diese Methode in den letzten Jahren zunehmend wieder verlassen.

Seite 13 von 18

Die schwerwiegendste Komplikation, die für die meisten Todesfälle nach allogener Transplantation verantwortlich ist, ist eine schwere Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD), also eine immunologische Reaktion von Zellen des Spendertransplantats gegen den Organismus des Empfängers. Inzwischen ist gesichert, dass T-Zellen des Spenders eine Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion verursachen. Deshalb hat man bereits frühzeitig nach Etablierung der allogenen Stammzelltransplantation versucht, durch in-vitro Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat das Risiko für eine schwere GvHD nach Transplantation zu vermindern. Die T-Zellen können durch monoklonale T-Zell-Antikörper oder eine Selektion von CD34-positiven Stammzellen oder die Kombination beider Methoden fast vollständig aus dem allogenen Transplantat entfernt werden. Tatsächlich gelang es auch, die Rate schwerer GvHD signifikant zu senken. Allerdings musste man schon bald erkennen, dass durch T-Zelldepletion auch schwere Nebenwirkungen verursacht werden. Es kommt, besonders bei allogenen Transplantationen mit nicht-verwandtem Spender, zu einer Erhöhung der Rate von Transplantatabstoßungen. Dies führt zu einem Versagen der Blutbildung und wird häufig nicht überlebt (Martin PJ et al., 1985). Außerdem nimmt nach T-Zelldepletion die Rückfallrate der Leukämieerkrankung zu (Apperly JF et al., 1988). Aufgrund dieser gravierenden Nachteile stellt T-Zelldepletion keinen akzeptierten Therapiestandard dar. Um einem Nutzen zu erreichen, wird die Methode von zahlreichen Arbeitsgruppen in klinischen Prüfungen weiterentwickelt. Einerseits versucht man herauszufinden, ob es durch eine nur teilweise Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat gelingt, die Rate schwerer GvHD zu senken, ohne gleichzeitig eine Zunahme von Transplantatversagen und Leukämierückfällen in Kauf nehmen zu müssen (von der Straaten HM et al., 2001). Andererseits beobachtet man nach T-Zelldepletion und allogener Transplantation zunächst, ob sich eine schwere GvHD entwickelt und gibt, wenn keine GvHD erkennbar ist, Transfusionen von T-Zellen des Spenders, um das Rückfallrisiko für die Leukämieerkrankung zu senken („t cell add back“) (Knauf W et al., 2000).

Auch im Zusammenhang mit nicht-myeloablativen Transplantationsverfahren werden im Rahmen klinischer Prüfungen zu definierten Zeitpunkten nach Transplantation T-Zellkonzentrate verabreicht, um die Entwicklung eines kompletten Chimärismus zu begünstigen bzw. zu beschleunigen (McSweeney et al., 2001).

Zur Zeit konzentriert sich die klinische Forschung auf die Bedeutung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) im allogenen Stammzelltransplantat. Diesen Zellen wird eine große Bedeutung bei der Verhinderung eines Rückfalls der Leukämieerkrankung nach Transplantation beigemessen (Farag SS et al., 2002; Koh CY et al., 2003), so dass zukünftig erprobt wird, ob durch in-vitro Maßnahmen zur Verstärkung der NK-Zellfunktion eine Verminderung der Rückfallrate nach Transplantation erreicht werden kann.

Im Gegensatz zu den oben geschilderten Formen der in-vitro-Aufbereitung von Stammzelltransplantaten, die zur Zeit noch dem Bereich der klinischen Forschung zugeordnet werden müssen, gibt es eine Transplantationsmethode mit in-vitro-Aufbereitung, deren Nutzen klinisch relativ gut belegt ist. Bei Kindern gibt es die seltene Situation, dass, wenn weder ein HLA-kompatibler Familienspender noch ein HLA-kompatibler Fremdspender gefunden werden kann, ein Elternteil als Stammzellspender dient. Dabei handelt es sich um HLA-haploidentische Transplantationen. Damit diese Art der Transplantation gelingt, müssen durch in-vitro Aufbereitung die T-Zellen aus dem Spendertransplantat entfernt werden. Es gibt inzwischen Daten mehrerer Stammzelltransplantationszentren universitärer Kinderkliniken, die relativ günstige Behandlungsergebnisse mit dieser Transplantationsmethode bei Kindern mit verschiedenen Grunderkrankungen, die keine therapeutischen Alternativen hatten, belegen (Yabe H et al., 1996; Peters C et al., 1999; Kremens B et al., 2002).

2.2.4.2 Mehrfachtransplantationen

Zunehmend werden Behandlungen mit Mehrfachtransplantationen eingesetzt. Dies betrifft entweder autologe Mehrfachtransplantationen oder autolog-allogene Transplantationen (sog. Hybridtransplantationen).

Bislang gibt es erst eine klinische Studie der Phase III, durch die ein Überlebensvorteil durch die Anwendung einer autologen Zweifachtransplantation im Vergleich zur einfachen Transplantation bei Patienten mit multiplen Myelom gesichert werden konnte (Attal M et al., 2003). Allerdings wurde in dieser Studie ein anderes Konditionierungsprotokoll, als es in Deutschland üblich ist, eingesetzt, so dass diese Daten nicht ohne weiteres auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Zu anderen Indikationen, bei denen ebenfalls häufig autologe Mehrfachtransplantationen durchgeführt werden, wie z. B. maligne Lymphome, Weichteilsarkome, Brustkrebs, fehlen Daten, die ein besseres Behandlungsergebnis im Vergleich zur Einfachtransplantation belegen.

Das neue Verfahren der autologen-allogenen Hybridtransplantation, bei dem zunächst eine myeloablative Konditionierung mit autologer Stammzelltransplantation und einige Wochen später eine nicht-myeloablative Konditionierung mit allogener Stammzelltransplantation eingesetzt werden, wird zunehmend bei Patienten mit multiplen Myelomen, malignen Lymphomen und Leukämien eingesetzt. Aussagekräftige Daten einer Phase II-Studie gibt es ausschließlich für Patienten mit multiplen Myelom und HLA-identischen Geschwisterspendern (Maloney DG et al., 2003).

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass Behandlungen mit Mehrfachtransplantationen weitestgehend auf klinische Studien beschränkt bleiben müssen, da für die Mehrzahl der Indikationen ein Vorteil im Vergleich zur einfachen Transplantationsbehandlung nicht belegt wurde.

2.2.4.2.1 Ökonomische Relevanz der in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats

Die in vitro Aufbereitung eines Stammzelltransplantats ist in der Regel mit erheblichen Kosten verbunden. Es wird qualifiziertes Laborpersonal benötigt. Außerdem sind die notwendige apparative Ausstattung und die benötigten Verbrauchsmaterialien häufig kostenintensiv. Wenn nicht belegt werden kann, dass „in-vitro Aufbereitung“ bei Stammzelltransplantationen mit einem gesicherten Nutzen für Patienten verbunden ist und damit den Anforderungen von §§ 2, 12, 70 SGB V entspricht, müssen diese Maßnahmen dem Bereich der klinischen Forschung zugerechnet werden und dürfen nicht zu einer Erhöhung der Entgelte führen. Die GKV muss nach § 137c SGB V und § 8 KEntgG in diesem Fall stationären Behandlungen nur die „normalen Krankenhausentgelte“ für den Regelversorgungsaufwand zuordnen.

Der Tabelle zur den DRG-Pauschalen in Abschnitt 2.1. ist zu entnehmen, dass die „in vitro Aufbereitung“ eines Stammzelltransplantats bei autologer Transplantation zu einer deutlichen Erhöhung des Relativgewichts führt. Es muss deshalb geklärt werden, welche Art der „in vitro Aufbereitung“ bei autologen Stammzelltransplantationen den Anforderungen von §§ 2, 12, 70 SGB V entspricht und damit die Zuordnung der höher bewerteten DRG-Pauschale begründet.

Auch bei allogener Transplantation hat die „in vitro Aufbereitung“ Konsequenzen für die Entgeltzumessung. Wie in Abschnitt 2.2.4.2 ausgeführt, sind bestimmte Methoden der „in vitro Aufbereitung“ mit einer erhöhten Rate von Transplantatabstoßungen und Leukämierückfällen verbunden, so dass dann weitere DRG-Pauschalen bei Wiederholung der Transplantation zugeordnet werden können und damit zu einer erheblichen Steigerung der Erlöse im Einzelfall führen. Deshalb muss auch bei allogenen Transplantationen geprüft werden, welche Art der „in vitro Aufbereitung“ den Anforderungen von §§ 2, 12, 70 SGB V entspricht

3 Empfehlungen des Gutachters

Bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation ergeben sich Hinweise für Mängel in der Versorgung, insbesondere im Sinne einer Überversorgung:

- Zunahme der Behandlungen mit Stammzelltransplantation in Deutschland und eine im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhte Frequenz allogener Transplantationen,
- Indikationsausweitung für Behandlungen mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu den Empfehlungen der Europäischen Fachgesellschaft EBMT,
- Verbreitung neuer Transplantationsmethoden (neue Konditionierungsprotokolle und in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats), deren Nutzen aufgrund einer unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte und
- Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle und damit Verstoß gegen die gesetzlich garantierten Patientenschutzrechte.

Wir empfehlen deshalb beim Ausschuss Krankenhaus entsprechend § 137 c zu beantragen, vordringlich zu bewerten, welche Behandlungen mit Stammzelltransplantation und mit von Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten im Hinblick auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Um zu erreichen, dass die Versorgung von Versicherten bei Behandlungen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation den Anforderungen von §§ 2, 12, 70 SGB V entspricht, müssen folgende Entscheidungen vom Ausschuss Krankenhaus getroffen werden:

- Bei welchen Indikationen (u.a. Art der Erkrankung, Krankheitsstadium) ist der Nutzen von Behandlungen mit Stammzelltransplantation gesichert bzw. nicht gesichert? Entsprechend den Vorgaben der EBMT muss unterschieden werden zwischen Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Familienspendern, allogener Stammzelltransplantation mit alternativem Spender (in der Regel nicht-verwandten Spendern, in seltenen Fällen auch nicht HLA-identischen Familienspendern) und Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation.
- Welche Voraussetzungen muss ein Patient erfüllen, um von einem gesicherten Nutzen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation ausgehen zu können (u.a. Allgemeinzustand, Altersgruppe, Organfunktionen, Nachweis bzw. Ausschluss von Infektionen)?
- Welche Methoden sind bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation mit einem wissenschaftlich gesicherten Nutzen verbunden (u.a. Art des Konditionierungsprotokolls, Art der Gewinnung des Stammzelltransplantats, Notwendigkeit und Art der in-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Art der GvHD-Prophylaxe, Mehrfachtransplantationen bzw. Hybridtransplantationen),
- Bei welchen Indikationen ist die Gabe von Zellkompartimenten (z. B. T-Zellkonzentrate) vor oder nach Stammzelltransplantation mit einem gesicherten Nutzen verbunden?

Wir würden es außerdem für zweckmäßig im Sinne einer wissenschaftlichen Fortentwicklung von Behandlungen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation halten, wenn der Krankenhausausschuss ähnlich wie die EBMT festlegt, bei welchen noch nicht gesicherten Indikationen oder neuen Transplantationsmethoden klinische Studien sinnvoll sind. Für die Erprobung dieser experimentellen Behandlungsformen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation könnten dann von den deutschen Fachgesellschaften Studienprotokolle entwickelt werden oder Patienten in Protokolle der EBMT eingebracht werden. Für Patienten, die in Studienprotokolle eingeschlossen werden, kann das Studienprivileg nach § 137c SGB V sowie § 8 KEntgG in Anspruch genommen werden, so dass die GKV für den Regelversorgungsaufwand die „normalen Krankenhausentgelte“ zuordnen würde.

4 Literaturverzeichnis

- Apperly JF et al.: Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: importance of a graft-versus-leukemia effect. *Br J Haematol* 69: 239-245, 1988
- Arnold R et al.: Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. *Leukemia* 16: 2423-2428, 2002
- Attal M et al.: Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 349: 2495-2502, 2003
- Bensinger WI: Should we purge? *Bone Marrow Transplant* 21: 113-115, 1998
- Berman E et al.: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 77: 1666-1674, 1991
- Farg SS et al.: Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 100: 1935-1947, 2002
- Giralt S et al.: Nonablative stem cell transplantation for older patients with acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Sem Hematol* 39: 57-62, 2002
- Gratwohl A et al.: Increasing use of reduced intensity conditioning transplants: report of the 2001 EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 30: 813-831, 2002
- Hansen JA et al.: Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 338: 962-968, 1998
- Kernan NA et al.: Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med* 328: 593-602, 1993
- Khoury IF et al.: Transplant-Lite: Induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 16: 2817-2824, 1998
- Knauf W et al.: CD34 selected alloPBSCT and adoptive immunotherapy. *Bone marrow Transplant* 25 Suppl 2: S2 – S4
- Koh CY et al.: NK cell purging of leukemia: superior anti-tumor effects of NK cells H2-allogeneic to the tumor and augmentation with inhibitory receptor blockade. *Blood* 2003 (in press)
- Kremens B et al.: Allogeneic CD34+ selected peripheral stem cell transplantation from parental donors in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 29: 9-13, 2002
- Link H et al.: Voraussetzungen für die Transplantation von Hämatopoetischen Stammzellen. *Dt Arztebl* 91: B1928 – B1930 (Heft 39), 1994
- Maloney DG et al.: Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 102: 3447-3454, 2003
- Marks ID et al.: Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia using sibling and volunteer unrelated donors. *Ann Intern Med* 119: 207-214, 1993
- Martin PJ et al.: Effects of in vitro depletion of T cells in HLA-identical allogeneic marrow grafts. *Blood* 66: 664-672, 1985
- McSweeney PA et al.: Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 97: 3390-3400, 2001
- Nash RA et al.: Acute graft-versus host disease. Analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 80: 1838-1845, 1992

KC Onkologie 3665 / 2003

Peters C et al.: Transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells from HLA-mismatched parental donors in 14 children: evaluation of early monitoring of engraftment. *Leukemia* 13: 2070-2078, 1999

Robertson MJ et al.: Human bone marrow depleted of CD33-positive cells mediates delayed but durable reconstitution of hematopoiesis: clinical trial of MY9 monoclonal antibody-purged autografts for the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood* 79: 2229-2236, 1992

Slavin S et al.: Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoablation for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 91: 756-763, 1998

Slavin S: Non-myeloablative stem cell transplantation. *Biomed Progress* 15: 57-62, 2002

Storb R: Nonmyeloablative preparative regimens: Experimental data and clinical practice. In: 1999 Educational Book, 35th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology

Van der straeten HM et al.: Relationship between graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia in partial T cell-depleted bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 114: 31-35, 2001

Urbano-Ispizua A et al.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 29: 639-646, 2002

Slavin-S: Non-myeloablative stem cell transplantation. *Biomed Progress* 15: 57-62, 2002


Yabe H et al.: Successful engraftment of allogeneic CD24-enriched marrow cell transplantation from HLA-mismatched parental donors. *Bone Marrow Transplant* 17: 985-991, 1996

Yeager AM et al.: Autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphocytic leukemia, using ex vivo marrow treatment with 4-hydroxyperoxycyclophosphamide. *N Engl J Med* 17: 141-147, 1986


Prof. Dr. med. Axel Heyll
Arzt für Innere Medizin
Hämatologie und
Internistische Onkologie –
Leiter des KC Onkologie

A-4.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

22/03/2017 13:53 EMPFANGEN 22/03/2017 14:46 004930275838105 GEM. BUNDESAUSSCHUSS
030184413788 BMG REFERAT 213 S. 01/02

 **Bundesministerium für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

 **G20 GERMANY 2017 HAMBURG**

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

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

vorab per Fax: 030 – 275838105

AZ Berlin, 22. März 2017
213 – 21432 – 34
213 – 21432 – 69
213 – 21432 – 70

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 19. Januar 2017
hier: 1. **Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom**
2. **Richtlinie zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei
Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie**
3. **Maßnahmen zur Qualitätssicherung:
Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o. g. Beschlüsse vom 19. Januar 2017 werden nicht beanstandet.

Hinsichtlich des o.g. Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (QS) wird auf Folgendes hingewiesen:

1. Es wird angeregt, auch bei Beschlüssen im Bereich QS, die vom Unterausschuss Methodenbewertung vorbereitet werden und die – wie der vorgelegte Richtlinienbeschluss – auf Grundlage von § 136 SGB V getroffen werden, die nach § 136 Absatz 3 SGB V erforderliche Beteiligung in der Niederschrift des Plenums entsprechend zu protokollieren.

2. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geht davon aus, dass der G-BA Regelungen zum Prüfrecht des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) im Kontext mit der Einhaltung von QS-Anforderungen von Krankenhäusern künftig maßgeblich in der noch zu

U-Bahn U 6; Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7; Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

22/03/2017 13:53

EMPFANGEN 22/03/2017 14:46
030184413788

004930275838105
BMG REFERAT 213

GEM. BUNDESAUSSCHUSS
S. 02/02

Seite 2 von 2

beschließenden Richtlinie nach § 137 Absatz 3 SGB V treffen und in themenbezogenen Regelungen Konkretisierungen vornehmen wird. Das BMG geht außerdem davon aus, dass der G-BA auch seine anderen Beschlüsse und Richtlinien, die noch eine entsprechende Regelung zum Prüfrecht des MDK enthalten, überprüfen und entsprechend anpassen wird.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag


Dr. Josephine Tautz

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Teil B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt (s. Kap. B-8.2).

Das - mit Beschluss vom 15.03.2005 beauftragte - IQWiG erstellte den Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei multiplen Myelom“ vom 19.09.2011 und das Arbeitspapier vom 19.12.2011 (s. Kap. B-8.2.2 und B-8.2.3). Der Unterausschuss Methodenbewertung stellte am 28.06.2012 fest, dass der IQWiG-Abschlussbericht formal angenommen und als eine Grundlage für die weiteren Beratungen herangezogen wird.

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichts dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen werden in diesem Berichtsteil erläutert und durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im IQWiG-Bericht aufgegriffen.

Um sicherzustellen, dass die Entscheidung des G-BA dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, wurde das IQWiG im Verlauf der Beratungen damit beauftragt, ein Update zum Abschlussbericht zu erstellen.

Im April 2015 übergab das IQWiG dem G-BA den auftragsgemäß erstellten Rapid Report, Auftrag N14-03, Version 1.0, Stand 30.03.2015 „Stammzelltransplantation bei multiplen Myelom – Update“ (s. Kap. B-8.2.4). Die Auswertungen des Rapid Report wurden in diesen Bericht integriert und – zur Verbesserung der Übersichtlichkeit - die Ergebnisse des Abschlussberichts aus 2011 durch die aktualisierten Auswertungen des Rapid Report ergänzt oder ersetzt.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen (s. Kap. B-4) wird ebenfalls in diesem Berichtsteil dargestellt.

B-2 Medizinische Grundlagen⁵³

B-2.1 Definition und Epidemiologie des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorkrankheit, die bei den meisten Patienten – auch mit Behandlung – zum Tod führt. Sie geht von fehlgesteuerten reifen B-Zellen, den Plasmazellen, aus, die sich vorwiegend im Knochenmark klonal vermehren.⁵⁴ Außer bei den seltenen asekretorischen Sonderformen produzieren die Plasmazellklone partielle oder auch komplette monoklonale – funktionslose – Immunglobuline, die sich im Serum und / oder im Urin nachweisen lassen. Nach der Klassifikation von Tumoren hämatopoetischer und lymphoider Gewebe der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird das Multiple Myelom neben einer Reihe anderer Krankheiten in die Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien eingeteilt. Die Inzidenz des Multiplen Myeloms pro Jahr steigt mit dem Alter an und wurde bei Personen in einem Alter von unter 40 Jahren auf weniger als 1 pro 100 000 und in einem Alter von über 80 Jahren auf mehr als 40 pro 100 000 geschätzt (norwegische Daten). *Die Gesamtinzidenz in Deutschland lag im Jahr 2008 bei 6-7 pro 100.000⁵⁵; es wurden 5630 Fälle Neuerkrankungen registriert. Die Inzidenz betrug bei Männern und Frauen unter 45 Jahren weniger als 1 pro 100.000, bei Männern ab 75 Jahren 41 pro 100.000 und bei Frauen ab 75 Jahren 27 pro 100.000 [Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI, http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c90_plasmozytom.html].*

Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), die keine Symptome verursacht und bei der die Plasmazellen nicht mehr als 10% im Knochenmark ausmachen, gilt als gesicherte Präkanzerose für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms. Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen. Die Überlebenszeit schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und ist vom Diagnosezeitpunkt, dem Erkrankungsstadium und bestimmten Prognosefaktoren abhängig. [...] Eine Spontanheilung ist nicht bekannt.

B-2.2 Symptome und Diagnose des Multiplen Myeloms

20% der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei. Als erste Symptome erleiden die Patienten aufgrund von Osteolysen häufig Skelettschmerzen, vor allem Rückenschmerzen. Im Verlauf kommt es durch eine Verdrängung der normalen Blutbildung zu Anämie und einem sekundären Antikörpermangelsyndrom, das zu häufigen und schwer verlaufenden Infektionen führt. Neben den Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit stehen die mit dem Myelom korrelierten Beeinträchtigungen (Myeloma-Related Organ or Tissue Impairment, ROTI) verschiedener Organe und Gewebe im Vordergrund: Hyperkalziämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenzerstörungen und Veränderungen in anderen Organen. Insbesondere in späten Krankheitsstadien finden sich extramedulläre (d.h. keine Verbindung zum Knochenmark) Myelommanifestationen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Für das Multiple Myelom typische Laborbefunde sind eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Nachweis der Bildung exzessiver Mengen monoklonaler Proteine (M-Proteine) in der Serumweißelektrophorese, die auch als Paraproteine bezeichnet werden.

53 Übernommen aus dem IQWiG-Bericht (Kapitel 1 – Hintergrund). Überarbeitungen der Arbeitsgruppe sind kursiv gekennzeichnet.

54 Ein Sonderfall ist das solitäre Plasmozytom, bei dem ein singulärer ossärer oder extraossärer Plasmazelltumor ohne systemische Beteiligung vorliegt.

55 GBE-Bund-Daten; „Krebs in Deutschland 2007/2008“, 8. Ausgabe, 2012

Gegebenenfalls lassen sich Leichtkettenproteine im Urin nachweisen.⁵⁶ Am häufigsten sind das IgG- und das IgA-Myelom. Im Knochenmarkausstrich zeigt sich eine Vermehrung polymorpher Plasmazellen.

Nach den Diagnosekriterien (Tabelle 1) der WHO erfordert die Diagnose eines Multiplen Myeloms mindestens 1 Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium oder 3 Nebenkriterien, wobei die Nebenkriterien 1 und 2 der WHO-Diagnosekriterien (siehe Tabelle 1) enthalten sein müssen. Diese Kriterien müssen bei einem symptomatischen Patienten mit progressiver Erkrankung nachweisbar sein.

Tabelle 1: WHO-Diagnosekriterien für das Multiple Myelom (Tabelle 1 aus IQWiG-Abschlussbericht)

Kategorie	Kriterien
Hauptkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Plasmazellen im Knochenmark über 30 % 2. plasmazytäre Zellen in der Gewebsprobe 3. monoklonales Protein im Serum: IgG > 3,5 g/dL, IgA > 2 g/dL, im Urin: Bence-Jones-Protein > 1 g/24 Stunden
Nebenkriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Plasmazellen im Knochenmark zwischen 10 und 30 % 2. monoklonales Protein vorhanden, jedoch geringer als oben 3. osteolytische Knochenläsionen 4. reduzierter Anteil (< 50 %) des normalen Immunglobulins: IgG < 600 mg/dL oder IgA < 100 mg/dL, IgM < 50 mg/dL

Neben diesen Kriterien wird auch die Anwendung der Kriterien der International Myeloma Working Group zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms empfohlen.

Zur Einteilung des Schweregrades und der Prognose des Multiplen Myeloms wurde bislang neben vielen anderen die Stadieneinteilung nach Durie und Salmon verwendet, die anhand von Laborwerten (Hämoglobin, Kalzium, Paraproteine im Serum, Leichtkettenproteine im Urin) und der Zahl der Knochenläsionen die Myelomzellmasse schätzt (siehe auch Tabelle 2). Die 2005 publizierte internationale Stadieneinteilung (International Staging System, ISS) des Multiplen Myeloms (siehe Tabelle 2) ermöglicht eine vereinfachte Risikoabschätzung auf Basis zweier Parameter, des Serum-Albumins und des Serum- β_2 -Mikroglobulins.

⁵⁶ Der Typ des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette werden zur Gruppierung des Multiplen Myeloms genutzt. Am häufigsten sind das IgG- und das IgA-Myelom.

Tabelle 2: Durie-Salmon-Stadieneinteilung und International Staging System für Multiples Myelom (Tabelle 2 aus IQWiG-Abschlussbericht)

Durie / Salmon			ISS			
Stadium	Befunde	Prävalenz (%)	Geschätzte mediane Überlebenszeit (Monate)	Befunde	Prävalenz (%)	Geschätzte mediane Überlebenszeit (Monate)
I	Hämoglobin > 10 g/dl Kalzium im Serum normal maximal eine Osteolyse IgG < 5 g/dl bzw. IgA < 3 g/dl Leichtketten im Urin < 4 g/24 Std.	7,5	62	Serum-β ₂ -Mikroglobulin < 3,5 mg/L und Serum-Albumin ≥ 3,5 g/dl	28	62
	Zusatz A / B falls Kreatinin < / ≥ 2 mg/dl	0,5	22			
II	Weder Stadium I noch III	22	58	Weder Stadium I noch III	33	44
	Zusatz A / B falls Kreatinin < / ≥ 2 mg/dl	4	34			
III	mindestens eines der folgenden Kriterien: Hämoglobin < 8,5 g/dl Kalzium im Serum > 12 mg/dl fortgeschrittene Osteolysen IgG > 7 g/dl IgA > 5 g/dl Leichtketten im Urin > 12 g/24 Std	49	45	Serum-β ₂ -Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l	39	29
	Zusatz A / B falls Kreatinin < / ≥ 2 mg/dl	17	24			

IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G

Bei 40 % der Patienten lassen sich Veränderungen am genetischen Ort für die schweren Immunglobulinketten finden. Diese spezifischen molekular-zytogenetisch nachweisbaren Veränderungen der Tumorzellen haben erhebliche prognostische Bedeutung. Insbesondere Deletionen oder die Monosomie des Chromosoms 13, spezifische, das Chromosom 14 betreffende Translokationen und die Nichthyperloidie sind – unabhängig von anderen Einflussfaktoren – mit einer teilweise sehr ungünstigen Prognose verbunden.

B-2.3 Therapie des Multiplen Myeloms

Die Indikation zur Therapie hängt von der Präsenz der Symptome, den Komplikationen oder der Progredienz des Multiplen Myeloms ab.

Bei Fehlen von Symptomen erfolgt keine Therapie. Bei symptomatischem Multiplen Myelom ist gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group eine systemische Therapie indiziert. Sie hat hierfür die sogenannten CRAB-Kriterien zur Feststellung einer Behandlungsindikation definiert. Die Erfüllung eines Kriteriums als Behandlungsindikation ist ausreichend.

C = Kalziumkonzentration im Serum > 10,5 mg/dl

R = Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl)

A = Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter dem Normwert)

B = Knochenerkrankung (Osteolysen u./o. Osteoporose).

Da mit Ausnahme der molekularen Remission nach allogener SZT eine Heilung nicht möglich ist, soll die Therapie lange Remissionszeiten und eine möglichst gute Lebensqualität für den einzelnen Patienten erreichen. Neben einer rein symptomorientierten Therapie, die sowohl die Substitutionsbehandlung als auch die lokale Strahlentherapie beziehungsweise die operative Versorgung umfasst, kommen systemische onkologische Therapieformen zum Einsatz, die neben der konventionellen Chemotherapie auch die verschiedenen Formen der autologen und allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen umfassen.

Wenn die Durchführung einer *autologen* SZT geplant ist, wird sie nach derzeitigem Stand möglichst als Erstlinientherapie eingesetzt. Internationale Transplantationsregister haben gemeinsame Kriterien für die Bewertung des Ansprechverhaltens auf eine Therapie des Multiplen Myeloms festgelegt. Auch wenn diese für die Remissionsbeurteilung nach Hochdosis-Chemotherapie entwickelt wurden, lassen sie sich ebenfalls bei Patienten anwenden, die mit konventioneller Chemotherapie behandelt werden. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie (Response) existiert eine Vielzahl von verschiedenen Definitionen, deren Verwendung je nach Land und nach Kalenderjahr unterschiedlich gewählt wird.

Obwohl das Therapieansprechen (z. B. eine molekulare Remission) eine notwendige Voraussetzung für eine theoretisch erreichbare Heilung darstellt, besteht darüber hinaus kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und dem Überleben. Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie ist somit nur eingeschränkt für die Nutzenbewertung verwendbar.⁵⁷

⁵⁷ Aus Sicht eines Teils der Arbeitsgruppe ist diese Darstellung inhaltlich nicht zutreffend.

B-2.3.1 Konventionelle Chemotherapie ohne geplante Stammzelltransplantation

Bei einer konventionellen Chemotherapie wird die medikamentöse Therapie ohne anschließende SZT durchgeführt. Dabei wird meist Melphalan und Prednisolon (MP) per os in Kombination mit anderen Substanzen appliziert, wobei Thalidomid oder Bortezomib bei Kombination mit MP mit einem gesicherten Überlebensvorteil bei zusätzlicher Toxizität im Vergleich zum MP einhergehen. [...]

B-2.3.2 Hochdosistherapie mit einfach oder zweifach durchgeführter autologer Blutstammzelltransplantation

Bei der autologen SZT werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt transfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, an dem sich der Patient möglichst in Remission befindet, also nach der Induktionstherapie, die zur initialen Tumorzellreduktion eingesetzt wird. Es kommen – je nach Krankheitsaktivität - verschiedene Zytostatikakombinationen zur Anwendung. [...] Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hoch dosierte, in der Regel myeloablative Chemotherapie und/oder Strahlentherapie voraus, die sogenannte Konditionierung. Die anschließende SZT dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen, wobei sich im Transplantat noch Tumorzellen befinden können.

Bei einer zeitnahen Wiederholung der autologen SZT innerhalb eines Therapieprotokolls wird von zweifacher, Tandem- oder mehrfacher autologer Transplantation gesprochen. Die wiederholte Transplantation wird beispielsweise bei inkomplettem Therapieansprechen (*keine komplette oder sehr gute partielle Remission*) eingesetzt. Sofern bei wiederholten Transplantationen sowohl autologe wie auch allogene SZT zum Einsatz kommen, wird von einer Hybridtransplantation gesprochen. Wie bei allen Transplantationsverfahren kommen diese Therapieoptionen nicht für alle Patienten infrage, sondern werden nach Abwägung verschiedener Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Krankheitsschwere und -progression eingesetzt. Weiterhin besteht die Möglichkeit, insbesondere bei älteren Patienten die Gesamtdosis der Konditionierungstherapie auf 2 Transplantationszyklen zu verteilen, was die Verträglichkeit in dieser Altersgruppe verbessern soll, wie z. B. 2 x Melphalan 100 mg/m² anstatt 1 x Melphalan 200 mg/m².

Gegebenenfalls kommt bei einem Rückfall nach einer ersten autologen SZT eine erneute Transplantation in Frage. Dies stellt jedoch keine Tandemtransplantation im engeren Sinne dar.

B-2.3.3 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen SZT werden dem Patienten die Stammzellen eines gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen SZT erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier 2 Ziele verfolgt: die Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine zusätzliche antineoplastische Wirkung kann bei der Transplantation allogener Stammzellen durch den Graft-Versus-Myeloma-Effekt erreicht werden, während sowohl die akute als auch die chronische Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-Versus-Host-Disease, GvHD) nach wie vor zu den schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen SZT gehören. Die GvHD wird üblicherweise nach den sog. Seattle-Kriterien in die akute GvHD (Kategorien 0, I, II, III, IV) und die chronische GvHD unterteilt (Kategorien *limited* und *extensive*).

Eine neuere Form der allogenen Transplantation ist die SZT nach nicht myeloablativer Konditionierung, die auch als dosisreduzierte Konditionierung (Reduced Intensity Conditioning, RIC) bezeichnet wird. Unter dem Begriff „nicht myeloablative SZT“ sind verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener SZT nach Slavin und hiervon abgeleitete Protokolle zusammenzufassen.

Die transplantationsbezogene Mortalität der allogenen SZT mit dosisreduzierter Konditionierung ist im Allgemeinen geringer. Aufgrund dieser geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken werden die dosisreduzierten Verfahren unter anderen bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene SZT mit myeloablativer Konditionierung nicht erfüllen.

Hinsichtlich der Konditionierung ist zu beachten, dass es nicht „die myeloablative“ und „die nicht myeloablative“ Konditionierung gibt, sondern dass eine Fülle von Konditionierungsbehandlungen existiert, deren Intensität in einem Kontinuum von „mini“ (nur 2 Gy Gesamtkörperbestrahlung) über „midi“ (Busulfan ca. 8 mg/kg oder Melphalan 100–150 mg/m²) bis hin zu „maxi“ (Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid oder 12 Gy Gesamtkörperbestrahlung + Cyclophosphamid) reicht. Für den Terminus „myeloablativ“ existiert keine eindeutige Definition. Es wird eine Dosis beschrieben, nach der das Knochenmark des *Empfängers* vollkommen zerstört ist, d. h. keine hämatopoetische Regeneration mehr möglich ist. Diese Dosis ist für jeden Patienten je nach Alter, Erkrankung und Vortherapie unterschiedlich. Im vorliegenden Bericht wurden in Anlehnung an die jeweils von den Studienautoren intendierte Konditionierungsstrategie die Begriffe *myeloablativ* und *nicht myeloablativ* unter den beschriebenen Einschränkungen verwandt. Da im Zusammenhang mit einer allogenen SZT auch sog. *dosisreduzierte Konditionierungen* beschrieben wurden, deren primäre Intention nicht notwendigerweise die Vermeidung einer Myeloablation verfolgt, wurde im Kontext allogener SZT ausschließlich der Begriff der *dosisreduzierten Konditionierung* verwendet.

Ferner muss in allen Fällen ein geeigneter gesunder Spender zur Verfügung stehen. So werden neben Stammzellen HLA-kompatibler Verwandtenspender auch Stammzellen HLA-kompatibler nicht verwandter Spender eingesetzt.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Bewertung des Nutzens einer Behandlungsstrategie mit Einbezug einer SZT beim Multiplen Myelom hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Dazu sollte zum einen der Nutzen einer mehrfach angewandten autologen SZT im Vergleich zu einer als Standardtherapie geltenden einfachen autologen SZT untersucht werden. Zum anderen sollte der Nutzen der allogenen SZT hinsichtlich des Spender-typs (verwandt bzw. nicht verwandt), der Intensität (dosisreduzierte versus nicht dosisreduzierte Konditionierungstherapie), der alleinigen oder kombinierten Anwendung (mit einer autologen Transplantation) und im Vergleich zu einer medikamentösen Strategie (zum Beispiel zytostatische Chemotherapie oder immunmodulatorische Therapie) untersucht werden. Aus dieser Fragestellung ließen sich 9 mögliche Vergleiche ableiten.

B-3.1 Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht)

Eingeschlossen wurden nur Studien, in denen der Anteil an Patienten und Patientinnen mit Multiplem Myelom mindestens 80 % betrug oder in denen eine Subgruppenanalyse für diese durchgeführt wurde.

Als patientenrelevant wurden vom IQWiG folgende Zielgrößen berücksichtigt:

- Überlebenszeit (Gesamtüberleben)
- ereignisfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt
- relevante therapie- und krankheitsbezogene unerwünschte Ereignisse
 - therapiebezogene Mortalität
 - schwere (zum Beispiel zu einer bleibenden Behinderung führende) lebensbedrohliche oder tödliche akute GvHD oder extensive chronische GvHD
 - schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen
 - Sekundärneoplasien
 - gegebenenfalls weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; zum Beispiel Niereninsuffizienz, Knochenbrüche und schwere, irreversible Neuropathien
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und / oder andere Parameter der Lebensqualität (wie physische Belastungen, zum Beispiel Fatigue, chronische Erschöpfung oder Schmerzen) sowie psychosoziale Aspekte (zum Beispiel interventionsfreie Zeiträume), sofern diese durch valide Instrumente erfasst wurden

Sofern möglich, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Insgesamt erfüllten 16 Studien die vom IQWiG vorgegebenen Einschlusskriterien und wurden in die Nutzenbewertung aufgenommen. Diese lieferten Ergebnisse zu 5 von 9 vom IQWiG vorgesehenen Vergleichen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den evaluierten Publikationen keine Informationen.

Eine Übersicht der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nach Interventionsart und Studiendesign liefert die folgende Tabelle des IQWiG:

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Tabelle 3: Studienpool der Nutzenbewertung (Interventionsart und Studiendesign) (neu eingeschlossene Studien sind in Normalschrift dargestellt; Tabelle 5 aus IQWiG-Rapid Report)

Vergleich	RCT ^a	CCT ^a	non-CCT ^a
mehrfache auto-SZT vs. einfache auto-SZT	n = 2 <i>Cavo 2007, Attal 2003</i>	-	-
allo-SZT mit nicht verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie	n = 0	n = 2 <i>HOVON 24^b, S9321^b</i>	-
allo-SZT mit MAC und nicht verwandtem Spender vs. auto-SZT	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit MAC und verwandtem Spender vs. auto-SZT	n = 0	n = 7 <i>HOVON 24^b, S9321^b, Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005, Lokhorst 1999, Reynolds 2001</i>	-
allo-SZT mit verwandtem Spender vs. allo-SZT mit nicht verwandtem Spender	n = 0	n = 0	n = 1 El-Cheikh 2012
allo-SZT mit RIC vs. medikamentöse Therapie	n = 0	n = 0	n = 0
allo-SZT mit RIC vs. allo-SZT mit MAC	n = 0	n = 0	n = 4 Bensinger 2012, Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003
allo-SZT mit RIC vs. auto-SZT	n = 0	n = 6 <i>Björkstrand 2011^{cd}, Bruno 2007^c, BMT CTN 0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008</i>	-

a: Vollständige Referenzen der Publikationen zu den Studien sind in Kapitel 8 des Rapid Report gelistet.
b: Diese Studie wurde sowohl beim Vergleich allo-SZT mit verwandtem Spender vs. medikamentöse Therapie als auch beim Vergleich allo-SZT mit MAC und verwandtem Spender vs. auto-SZT eingeschlossen.
c: „genetisch“ randomisierte Studie
d: Zu dieser Studie wurde in der Update-Recherche eine zusätzliche Publikation mit neueren Daten gefunden.
-: nicht betrachtet (siehe Studientypen gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts)
allo: allogene; auto: autologe; CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); MAC: myeloablative Konditionierung (myeloablative conditioning); non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; RCT: randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie); RIC: dosisreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning); SZT: Stammzelltransplantation; vs.: versus
Anmerkung: Kursiv dargestellte Studien wurden bereits im Abschlussbericht N05-03C bzw. im Arbeitspapier GA11-01 einer Nutzenbewertung unterzogen.

B-3.1.1 Mehrfach autologe Stammzelltransplantation versus einfache autologe Stammzelltransplantation

Zu der Fragestellung mehrfache autologe versus einfache autologe SZT konnten insgesamt 2 randomisierte kontrollierte, multizentrische Studien mit insgesamt 720 Patienten und Patientinnen identifiziert werden. Die mediane Beobachtungsdauer lag unabhängig von der Zielgröße zwischen 68 und 139 Monaten. Der primäre Studienendpunkt war bei beiden Studien das Therapieansprechen. Weitere Studiendesigns, die einem geringeren Evidenzlevel als dem randomisierter Studien entsprechen wurden deshalb für diesen Vergleich nicht herangezogen. Zusätzlich zu den beiden in diesem Bericht bewerteten Studien wurden 3 randomisierten Studien identifiziert (DSMM-I [Ref 32,33 aus IQWiG-Abschlussbericht], GMMG-HD2 [Ref 34-36], MAG95 [Ref 37,38]), in die 808 Patienten und Patientinnen eingeschlossen wurden. Da diese aber zum Zeitpunkt der Erstellung des IQWiG-Berichts nur als Kongressbeiträge vorlagen wurden diese nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Auch zum Zeitpunkt des Rapid Report lagen keine Vollpublikationen dieser Studien vor. Autorenanfragen, die der G-BA in Absprache mit dem IQWiG an einzelne deutsche Studienautoren richtete, erbrachten bis zum 11. Februar 2015 keine Ergebnisse zu den fraglichen Studien (Seite 20 des Rapid Report).

Insgesamt stufte das IQWiG das endpunktbezogene Verzerrungspotential in den beiden eingeschlossenen Studien als gering ein. Die Unsicherheiten in der Einschätzung der Vergleichbarkeit beider Studien (eine der beiden Studien verwendete eine Ganzkörperbestrahlung) ließen aber eine meta-analytische Aggregation bezüglich der Endpunkte als nicht sinnvoll erscheinen.

Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika und Therapiekomponenten der Studien liefern die folgenden Tabellen des IQWiG:

Tabelle 4: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Tabelle 10 IQWiG-Bericht)

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer	Relevante Zielgrößen
				Monate (Spanne)	Primärer Endpunkt
Cavo 2007	neu diagnostizierte Patienten ≤ 60 J	RCT stratifiziert nach Durie-Salmon-Stadium (32 Zentren)	Italien 1996–2001	2-x-Auto ^a : 75 1-x-Auto ^a : 68	OS, EFS, RFS, Überlebenszeit nach Progression, TRM ₁ <u>Therapieansprechen</u>
Attal 2003	nicht vorbehandelte Patienten ≤ 60 J	RCT Doppelrandomisierung: (1) 1 x vs. 2 x Auto, (2) Stammzellquelle KM vs. PBSZ (45 Zentren)	Frankreich 1994–1997	Gesamt: 139 ^b	OS, EFS, RFS, Überlebenszeit nach Progression, TRM ₁ <u>Therapieansprechen</u>
<p>a: Bezugspunkt ist unklar. Möglicherweise wurde analog der Messung der Überlebenszeit ab Therapiebeginn gemessen.</p> <p>b: Nur für die Zielgrößen OS und EFS lagen Langzeitdaten vor. Die Daten aller anderen Zielgrößen beziehen sich auf eine mediane Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten.</p> <p>–: nicht genannt; 1 / 2-x-Auto: einfache / zweifache autologe Stammzelltransplantation; EFS: ereignisfreies Überleben; J: Jahre; KM: Knochenmark; OS: Gesamtüberleben; PBSZ: periphere Blutstammzellen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFS: rezidivfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität</p>					

Tabelle 5: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie (Tabelle 14 IQWiG-Bericht)

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
		2-x-Auto	1-x-Auto	2-x-Auto	1-x-Auto
Cavo 2007	4 Zyklen VAD Vincristin 1,6 mg + Adriamycin (Doxorubicin) 36 mg/m ² + Dexamethason 40 mg Tag 1–4 (Tag 9–12 und 17–20 bei jedem Zyklus) 4 Behandlungen alle 28 Tage	1. Melphalan 200 mg/m ² 2. Busulfan 12 mg/kg/oral + Melphalan 120 mg/m ²	1. Melphalan 200 mg/m ²	IFN-α: 3 x 10 ⁶ IU	IFN-α: 3 x 10 ⁶ IU
Attal 2003	3–4 VAD-Zyklen Vincristin 4 x 0,4 mg/m ² + Adriamycin (Doxorubicin) 4 x 9 mg/m ² + Dexamethason 40 mg pro Tag (Tag 1–4)	1. Melphalan 140 mg/m ² 2. Melphalan 140 mg/m ² + TBI 8 Gy	1. Melphalan 140 mg/m ² + TBI 8 Gy	IFN-α: 3 x 10 ⁶ IU	IFN-α: 3 x 10 ⁶ IU
–: nicht genannt; 1. / 2.: 1. / 2. Zyklus der Hochdosistherapie; 1 / 2-x-Auto: einfache / zweifache autologe Stammzelltransplantation; Gy: Gray; IFN: Interferon; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason					

Gesamtüberleben

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberlebens konnte laut IQWiG kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der zweifach versus einfach autologen Stammzelltransplantation festgestellt werden. Eine vergleichende Übersicht ist der folgenden Tabelle des IQWiG zu entnehmen:

Tabelle 6: Gesamtüberleben (Tabelle 17 IQWiG-Bericht)

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	Log-Rank-Test	Mediane Überlebenszeit (Monate)	7-Jahres- Überleben (%)	10-Jahres- Überleben (%)
		I / K	p-Wert	I / K	I / K	I / K
Cavo 2007	Zeit ab Therapiebeginn ^a	75 / 68	0,90	71 / 65	43 / 46	–
Attal 2003	Zeit ab Diagnose ^b	Gesamt: 139	0,08 ^c	54 / 48	38 / 28	31 / 21

a: Der Therapiebeginn lag im Median 20 Tage nach Diagnose.
 b: Der Zeitpunkt der Diagnose entsprach dem Zeitpunkt der Randomisierung.
 c: Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten ergab sich ein p-Wert von 0,01 mit einem 7-Jahres-Überleben (I / K = 42 / 21 %).
 –: nicht genannt; I: Prüfintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto)
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Bezüglich des Überlebens nach 7 und 10 Jahren zeigte zwar die Attal 2003-Studie einen numerischen Vorteil von jeweils 10 Prozentpunkten zugunsten der zweifach autologen Transplantation (7-J: 38 % vs. 28 % und 10-J: 31 % vs. 21 %); diesen interpretiert das IQWiG aber dahingehend, dass er offensichtlich auf dem schlechteren Abschneiden der 1-x-Auto-Transplantation (im Vergleich zu Cavo 2007) beruht und sieht die Differenz der Ergebnisse beider Studien im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Zeiträumen der Studiendurchführung und den unterschiedlichen Therapieprotokollen.

Ereignis- bzw. rezidivfreies Überleben

Eine Übersicht zum ereignis- bzw. rezidivfreien Überleben liefert folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 7: Ereignisfreies / rezidivfreies Überleben (Tabelle 18 IQWiG-Bericht)

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	EFS	RFS
		I / K	I / K (p-Wert)	I / K (p-Wert)
Cavo 2007	EFS: Zeit ab Therapiebeginn bis jedwedes Ereignis (inkl. Rezidiv oder Progression) RFS: Zeit von Therapiebeginn bis Rezidiv oder Progression Progression: > 25 % Anstieg M-Protein ab Talwert bei Therapieansprechen oder ab Basiswert bei Nichtansprechen und / oder neue lytische Knochenläsionen Rezidiv: –	75 / 68	<u>Median (Monate):</u> 35 ^a / 23 ^b <u>5-Jahres-Rate (%):</u> 29 / 17 (0,001 ^e)	<u>Median (Monate):</u> 42 ^c / 24 ^d <u>5 Jahres-Rate (%):</u> – (< 0,001 ^e)
Attal 2003	EFS: Zeit ab Randomisierung bis Progression / Rezidiv / Tod RFS (für Patienten mit mindestens MR): Zeit ab Randomisierung bis Progression Progression: 25 % Anstieg des Paraproteins nach 2 Zyklen der initialen Chemotherapie; Rezidiv: Wiederauftreten des Paraproteins, KM-Infiltration oder beidem (sofern CR) und 50 % Anstieg des Paraproteins (bei Therapieansprechen) über Plateau in 2 Proben (4wöchiger Abstand)	Gesamt: 139 ^f	<u>Median (Monate):</u> 31 / 26 <u>7-Jahres-Rate (%):</u> 16 / 12 <u>10-Jahres-Rate (%):</u> ^g 13 / 6 (0,06 ^{e,h})	<u>Median (Monate):</u> 36 / 29 <u>7-Jahres-Rate (%):</u> 23 / 13 <u>10 Jahres-Rate (%):</u> – (< 0,01 ^e)
a: 95%-KI [30; 40] b: 95%-KI [20; 26] c: 95%-KI [35; 49] d: 95%-KI [21; 27] e: p-Wert des Log-Rank-Tests –: nicht genannt; EFS: ereignisfreies Überleben; I: Prüflintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto); KI: Konfidenzintervall; MR: minimale Remission; RFS: rezidivfreies Überleben Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.		f: Die Daten zu EFS beziehen sich auf eine mediane Nachbeobachtungszeit von 139 Monaten, die zu RFS auf eine mediane Nachbeobachtung von 75 Monaten. g: nach Diagnose h: Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten ergab sich ein p-Wert von 0,03.		

Das IQWiG sieht in der Cavo-2007-Studie für die Zielgröße ereignisfreies Überleben im Median (35 Monate vs. 23 Monate) und in der 5-Jahres Rate (29 % vs. 17 %) einen statistisch signifikanten Vorteil für die zweifach autologe Transplantation. Allerdings zeigte sich in der Langzeitauswertung von Attal 2003 für das ereignisfreie Überleben kein signifikanter Unterschied mehr (EFS nach 10 Jahren 13 % vs. 6 %, $p = 0.06$).

Bei einer vergleichbaren Nachbeobachtungszeit von ca. 75 Monaten zeigte sich in beiden Studien eine statistisch signifikante Überlegenheit der zweifachen autologen SZT für die Zielgröße rezidivfreies Überleben. Allerdings geht das IQWiG davon aus, dass die Ergebnisse von Attal 2003, für die keine Langzeitdaten außerhalb der fünf Jahre vorlagen, relevant verzerrt sind bzgl. ihrer langfristigen Aussage.

Therapiebezogene Mortalität

In den Publikationen zu beiden Studien finden sich Angaben zur therapiebezogenen Mortalität.

Tabelle 8: Therapiebezogene Mortalität (Tabelle 19 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgröße	Transplantationsbezogene Todesfälle (%) I / K (p-Wert)	Alle therapiebezogenen Todesfälle (%) I / K (p-Wert)
Cavo 2007	Transplantationsbezogene Todesfälle: Tod innerhalb 90 Tagen und auf Hochdosis-Chemotherapie zurückzuführen	4 / 3 (0,70)	–
Attal 2003	–	3,5 / 1,5 (-)	6 / 4 (0,40)
–: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; I: Prüfintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto) <i>Anmerkung:</i> Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.			

Cavo 2007 definierte die transplantationsbezogene Mortalität als alle Todesfälle innerhalb der ersten 90 Tage nach der Transplantation, die der Hochdosistherapie zugeordnet werden konnten. In der Publikation von Attal 2003 konnten keine Angaben zur Operationalisierung dieser Zielgröße gefunden werden. Dabei unterscheiden sich die therapiebezogenen Todesfälle bei Attal 2003 nicht statistisch signifikant. Auch die Gruppendifferenzen bezüglich der transplantationsbezogenen Mortalität wurden alle als nicht statistisch signifikant bezeichnet.

Unerwünschte Ereignisse

Bei Cavo 2007 sind Angaben zu Infektionen und Toxizität (Grad 3–4) zu finden. Attal 2003 erwähnt das Auftreten von Sekundärneoplasien.

Tabelle 9: Infektionen, Sekundärneoplasien (Tabelle 20 IQWiG-Bericht)

Studie	Anzahl Sekundärneoplasien I / K	WHO-Grad 3–4 Toxizitäten	
		Anzahl Infektionen (%) I / K	Anzahl Mukositis (%) I / K
Cavo 2007	–	38 ^a (24) / 34 ^a (21)	44 ^a (28) / 41 ^a (25)
Attal 2003	1 / 1	–	–

a: berechnet auf ITT-Basis
 –: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; I: Prüfintervention (2-x-Auto); K: Kontrolle (1-x-Auto)
Anmerkung: Ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie berichtet.

Auch hier finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsarmen.

Therapieansprechen

In Ergänzung zu den zuvor beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten wurde das Therapieansprechen dargestellt, das in beiden Studien als primärer Endpunkt erhoben wurde. Detaillierte Angaben finden sich in folgender Tabelle:

Tabelle 10: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen (Tabelle 21 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgröße	CR / nCR	CR / vgPR	PR	MR
Cavo 2007	<u>CR</u> : kein M-Protein bei IM und < 5 % Plasmazellen im KM <u>nCR</u> : kein M-Protein bei EP, aber positiv bei IM	47 / 33 (0,008) ^a	–	–	–
Attal 2003	<u>CR</u> : kein Paraprotein bei EP und ≤ 5 % Plasmazellen normaler Morphologie im KM <u>vgPR</u> : 90 % Reduktion des Paraproteins <u>PR</u> : 50 % Reduktion des Paraproteins oder 90 % Reduktion des Bence-Jones-Proteins (inkl. Patienten mit nur Bence-Jones-Protein) oder beides <u>MR</u> : 25 % Reduktion des Paraproteins	–	50 / 42 (0,10) ^a	38 / 42	6 / 8

a: ITT
 –: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; EP: Elektrophorese; I: Prüfintervention (2-x-Auto); IM: Immunfixation; ITT: Intention-to-treat; K: Kontrolle (1-x-Auto); MR: minimale Remission; nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission; vgPR: sehr gute partielle Remission
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Eine komplette oder nahezu komplette Remission wurde statistisch signifikant vermehrt nach 2-x-Auto-Transplantation im Vergleich zur 1-x-Auto-Transplantation von Cavo 2007 berichtet. Keinen statistisch signifikanten Vorteil für die 2-x-Auto-Transplantation beobachtete Attal 2003 für die komplette bzw. sehr gute partielle Remission.

Das Therapieansprechen wurde ergänzend dargestellt, floss aber nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG ein.

Subgruppenanalysen

Cavo 2007 berichtete prognostische Faktoren einer multivariaten Analyse, die das Gesamtüberleben signifikant beeinflussten, allerdings ohne die hier interessierende Interaktion mit der Behandlung zu untersuchen. Attal 2003 berichtet von einem Effekt zugunsten der 2-x-Auto-Transplantation (ohne Angabe von Punktschätzern, Konfidenzintervallen oder p-Werten). Dies waren Patienten und Patientinnen mit β_2 -Mikroglobulin ≤ 3 mg/l und > 3 mg/l, LDH ≤ 330 IU bzw. > 330 IU, Durie-Salmon-Stadium I oder II und III, Alter ≤ 50 Jahre und > 50 Jahre. Da jeweils alle Subgruppen einen Vorteil zugunsten der 2-x-Auto-Transplantation zeigten, leitete das IQWiG aus diesen Angaben keine (zumindest qualitative) Interaktion ab. Eine Untersuchung möglicher differenzieller Therapieeffekte in den Subgruppen, z. B. durch einen Interaktionstest, wurde nicht berichtet.

Zusammenfassung

Eine Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotential auf Endpunktebenen liefert folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 11: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (2-x-Auto versus 1-x-Auto) (Tabelle 22 IQWiG-Bericht)

Studie	Studien-design	Verzerrungs-potenzial	Gesamt-überleben	EFS, RFS	TRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
						Sekundär-neoplasien	Infektionen	Mukositis	HRQoL
Cavo 2007	RCT	niedrig ^a	↔	↑ ^{bc}	– (↔) ^d	–	↘ ^e	↘ ^e	–
Attal 2003	RCT	niedrig (hoch: Gesamtüberleben)	↔	↔ ^b , ↑ ^c	↔ (↘ ^e) ^d	↔	–	–	–
Keine Gesamtaussage, da Studienpool aufgrund unpublizierter Daten relevant unvollständig									
<u>Studienaussage:</u>									
↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle									
↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)									
↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz									
a: Einstufung für alle Zielgrößen gleich									
b: EFS									
c: RFS									
d: transplantationsbezogene Todesfälle									
e: Der numerische Unterschied beträgt < 5 %.									
–: nicht genannt; Auto: autologe Stammzelltransplantation; EFS / RFS: ereignisfreies / rezidivfreies Überleben; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TRM: therapiebezogene Mortalität									

Das IQWiG fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen (IQWiG-Abschlussbericht Seite v – vi):

„Mehrfache autologe vs. einfache autologe Stammzelltransplantation

Zu dieser Fragestellung wurden 5 Studien identifiziert, von denen allerdings 3 bisher nicht als Volltext veröffentlicht und aufgrund dessen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. In den 2 im Volltext publizierten randomisierten multizentrischen Studien wurden insgesamt 720 Patienten eingeschlossen und ausgewertet. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zwischen 68 und 139 Monaten.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Studien wurde als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt rezidivfreies Überleben wurde bei Attal jedoch als hoch eingestuft.

Die 2 eingeschlossenen Studien zeigten keine einheitlichen Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Während die ältere der beiden Studien (Attal 2003) einen nicht statistisch signifikanten Vorteil für die Gruppe mit zweifacher autologer SZT fand (7-Jahres-Überleben 38 vs. 28 %, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,08), zeigte sich in der jüngeren Studie (Cavo 2007) mit einem heute empfohlenen Therapieprotokoll für die Vergleichsgruppe kein numerischer Vorteil: 7-Jahres-Überleben 43 vs. 46 %, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,90.

Cavo 2007 berichtete für das ereignisfreie Überleben (EFS) statistisch signifikante Vorteile zugunsten der zweifachen autologen SZT: 5-Jahres-Rate EFS 29 % vs. 17 %, Log-Rank-Test: p-Wert = 0,001. Bei Attal 2003 erwies sich dieser Vorteil in der Langzeitauswertung nicht mehr als statistisch signifikant: 10-Jahres-Rate EFS 13 vs. 6 %, Log-Rank-Test: p-Wert = 0,06. Beide Studien berichteten zum rezidivfreien Überleben statistisch signifikante Vorteile zugunsten der zweifachen autologen SZT. Allerdings muss man davon ausgehen, dass die Ergebnisse von Attal 2003, für die keine Langzeitdaten vorlagen, relevant verzerrt sind bzgl. ihrer langfristigen Aussage: Sowohl beim Gesamt- als auch beim ereignisfreien Überleben zeigten sich in der Langzeitbeobachtung im Gegensatz zu der Hauptpublikation mit einem kürzeren Nachbeobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Ergebnisse mehr.

Für alle weiteren Zielgrößen (therapiebezogene Mortalität, therapiebezogene Komplikationen) zeichnete sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine der Behandlungsgruppen ab.

Zusätzlich zu den beiden in diesem Bericht bewerteten Studien wurden 3 abgeschlossene randomisierte Studien (DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95) identifiziert, 2 davon unter deutscher Leitung. Die Studien wurden in den 90er-Jahren begonnen und die Rekrutierung wurde bis 2002 abgeschlossen. Ergebnisse werden seit mehreren Jahren auf Kongressen vorgestellt, wurden aber bisher nicht im Volltext veröffentlicht. Studienberichte oder Manuskripte wurden auf Anfrage von den Studienverantwortlichen nicht zur Verfügung gestellt.

Insgesamt wurden in die Studien zum Vergleich der zweifachen vs. einfachen durchgeführten SZT (Attal 2003, Cavo 2007, DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95) 1528 Patienten eingeschlossen, davon 808 (53 %) in den nicht im Volltext publizierten Studien. Damit lagen für den überwiegenden Teil der relevanten Studien bzw. Patienten keine ausreichenden Daten vor. Da zudem die verfügbaren Informationen aus den bisher nur als Abstract publizierten Studien andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Ein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen kann aufgrund dessen nicht festgestellt werden.“

B-3.1.2 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

Es wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den vom IQWiG festgelegten Kriterien entsprochen hätten. Auch für den Rapid Report konnten keine neuen Studien für diesen Vergleich gefunden werden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

B-3.1.3 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

Zu der Fragestellung allogene SZT versus medikamentöse Therapie konnten insgesamt 2 kontrollierte, multizentrische Studien mit insgesamt 502 Patienten und Patientinnen identifiziert werden. In beiden Studien wurden ausschließlich myeloablative Konditionierungen eingesetzt (TBI 9 – 12 Gy oder Busulfan 18 mg/kg), so dass sich der Vergleich in beiden Studien ausschließlich auf myeloablative allogene SZT bezieht und keine Aussagen zu dosisreduzierter allogener SZT abgeleitet werden können. Die mediane Beobachtungsdauer lag unabhängig von der Zielgröße zwischen 38 und 92 Monaten. In beiden Fällen handelt es sich um Studien, die neben einer randomisierten Patientenzuweisung (autologe SZT versus konventionelle Chemotherapie) einen weiteren genetisch randomisierten Studienarm enthielten, in die in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit eines geeigneten Knochenmarkspenders oder -spenderin (HLA-kompatible Geschwisterspende) und dem Alter der Patienten und Patientinnen (bis 55 Jahre) randomisiert wurde. Von beiden Studien wurden in diesem Abschnitt nur die Ergebnisse der Studienarme ausgewertet, die eine myeloablative allogene SZT mit einer konventionellen Chemotherapie vergleichen ließen.

Insgesamt stufte das IQWiG das endpunktbezogene Verzerrungspotential in den beiden eingeschlossenen Studien als hoch ein und die unterschiedlichen Therapieprotokolle ließen eine vergleichende Bewertung nur bedingt zu. Daher wurde eine meta-analytische Aggregation bezüglich der Endpunkte als nicht sinnvoll erachtet.

Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika und Therapiekomponenten der Studien liefern die folgenden Tabellen des IQWiG:

Tabelle 12: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Tabelle 23 IQWiG-Bericht)

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer		Relevante Zielgrößen
				Monate (Spanne)		Primärer Endpunkt
HOVON 24	nicht vorbehandelte Patienten ≤ 55 Jahre (Allo) und ≤ 65 Jahre (CTX)	CCT (46 Zentren)	Niederlande & Belgien 1995–2000	Allo: 38 (25-61) CTX: 92 (17-129) ^{a,b}		OS, <u>EFS</u> ^c , PFS, TRM, akute / chronische GvHD, TTP, Therapie- ansprechen
S9321 ^c	nicht vorbehandelte Patienten ≤ 55 Jahre (Allo) und ≤ 70 Jahre (CTX)	CCT (multizentrisch, Anzahl der Zentren n. g.)	USA 1994–1997	Allo: ≤ 3 ^d CTX: 76		<u>OS</u> , PFS, TRM, akute GvHD, The- rapieansprechen

a: Die zur Allo-Gruppe unterschiedliche Beobachtungsdauer ergab sich aus den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten der Behandlungsarme.
b: nicht getrennt nach Behandlungsarmen berichtet (autologe Transplantation und Chemotherapie wurden zusammen berichtet)
c: Der primäre Endpunkt EFS bezieht sich auf die randomisierten Arme ohne allogene Stammzelltransplantation.
d: aus Abbildung 3 der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“
Allo: allogene Stammzelltransplantation; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; CTX: nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation; EFS: ereignisfreies Überleben; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; N: Anzahl; n. g.: nicht genannt; NRS: nicht randomisierte vergleichende Studie; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität; TTP: Zeit bis Progression

Tabelle 13: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie (Tabelle 26 IQWiG-Bericht)

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
		Allo	CTX	Allo	CTX
HOVON 24	VAD: 3–7 Zyklen, <u>oder</u> VAD: 3–4 Zyklen + Melphalan 1 x 70 mg/m ² <u>oder</u> + Melphalan 2 x 70 mg/m ²	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9–12 Gy, <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Idarubicin 50 mg/m ² + TBI 9–12 Gy, <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Busulfan 16 mg/kg T-Zell-Depletion (diverse Methoden)	CTX	Cyclophosphamid 400 mg/m ² + Melphalan 2 x 70 mg/m ²	– IFN-α-2a
S9321	VAD: 2–4 Zyklen	Cyclophosphamid 4,5 g/m ² + Melphalan 140 mg/m ² + TBI 12 Gy (8 fraktionierte Dosen à 1,5 Gy)	Alle 5 Wochen für 12 Monate: Vincristin 1,2 mg/m ² + Carmustin 20 mg/m ² + Melphalan 8 mg/m ² + Cyclophosphamid 400 mg/m ² + Prednison 40 mg/m ²	–	randomisiert: ± IFN-α-2b (3 x 10 ⁶ IU/m ²)
–: nicht genannt; Allo: allogene Stammzelltransplantation; CTX: nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation; G-CSF: Granulozytenwachstum stimulierender Faktor; Gy: Gray; IFN: Interferon; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason					

Die Studien unterschieden sich sowohl hinsichtlich der verwendeten Zytostatika in der Konditionierungstherapie für die Transplantationsgruppe als auch für die Intensivierungs-therapie in der Kontrollgruppe. Zu beachten ist auch, dass der Arm mit allogener SZT in der S9321-Studie ca. 3 Jahre nach Studienbeginn aufgrund einer exzessiven behandlungsbezogenen 1-Jahres-Mortalität nach Einschluss von 42 Patienten und Patientinnen (36 davon ausgewertet) vorzeitig durch das Data Safety and Monitoring Board (DSMB) der Studie beendet wurde.

Gesamtüberleben

Hierbei ist zu bemerken, dass die Ergebnisse der beiden Studien auf unterschiedlichen Messmethoden der Überlebenszeit beruhen. Bei HOVON 24 wurde die Überlebenszeit ab Ende der Induktionsbehandlung, bei S9321 ab Registrierung vor der Induktionstherapie gemessen.

Eine Übersicht der Ergebnisse ist in der folgenden Tabelle des IQWiG dargestellt.

Tabelle 14: Gesamtüberleben (Tabelle 29 IQWiG-Bericht)

Studie	Beginn Nachbeobachtung I / K	Mediane Beobachtungsdauer (Monate) [Spanne]	Mediane Überlebenszeit (Monate) I / K	Überleben nach Jahren (%)			
				1 Jahr I / K	2 Jahre I / K	3 Jahre I / K	7 Jahre I / K
HOVON 24	Zeit ab Transplantation bis Tod / Allo: Zeit ab Randomisierung bis Tod	Allo: 38 [25–61] CTX: 92 [17–129] ^{a,b}	25 ^c / 55 ^d	68 / 90	52 / 81	43 / 68	–
S9321	Zeit ab Registrierung bis Tod jeder Ursache	Allo: ≤ 3 ^e CTX: 76	<3 ^e / 56	47 / 93	47 / 77	45 / 63	39 ^f / 39 ^g

a: Die unterschiedliche Beobachtungszeit ergab sich aus den unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten.
 b: nicht getrennt nach Behandlungsarmen berichtet (autologe Transplantation und Chemotherapie wurden zusammen berichtet)
 c: gemessen ab Transplantation (gemessen ab Beginn der Initialbehandlung: 29 Monate)
 d: gemessen ab Randomisierung (nach der Induktionstherapie)
 e: aus Abbildung 3 der Publikation 2006 entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“, widersprüchlich berichtet in der Abstractpublikation von 2003 mit 31 Monaten
 f: Plateaubildung von 39 % bei 7–10 Jahre (95%-KI für den Zeitpunkt 7 Jahre [23; 55])
 g: Die Zahlen für die Kontrollgruppe sind in der Publikation widersprüchlich berichtet: Abstract 42 %, Ergebnisteil 38 %, Kaplan-Meier-Schätzer 39 %, 95%-KI [32; 46].
 –: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation);
 KI: Konfidenzintervall
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen; ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie berichtet.

Die mediane Beobachtungszeit zwischen den Studien und zwischen den Behandlungsrmen innerhalb der Studien ist sehr unterschiedlich ausgefallen.

Das Gesamtüberleben bei HOVON 24 unterschied sich numerisch erheblich, sowohl im Median (25 vs. 55 Monate) als auch zu den Zeitpunkten 1–3 Jahre nach Induktionsbehandlung, jeweils zuungunsten der allogenen SZT. Die Langzeitdaten für die Chemotherapiegruppe, die nicht tabellarisch dargestellt wurden, bestätigten laut IQWiG diesen Trend.

Dass der Behandlungsarm allogene Transplantation bei S9321 vorzeitig durch das DSMB geschlossen wurde, spiegelte sich in der geringen Patientenzahl und der deutlich kürzeren medianen Beobachtungsdauer (≤ 3 versus 76 Monate) wider. In der Allo-Gruppe betrug das mediane Überleben weniger als 3 Monate⁷ versus 56 Monate in der CTX-Gruppe. Nach 7 Jahren schien sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen mit 39% anzugleichen. Inwieweit das in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten und Patientinnen beobachtete Plateau der Überlebenswahrscheinlichkeit als Heilung interpretiert werden kann (über einen Zeitraum von mehr als 5 Jahren wurden Zensierungen, aber keine Todesfälle beobachtet) oder eher die mit dieser Schätzung einhergehende statistische Unsicherheit repräsentiert, kann letztlich nicht sicher beurteilt werden. Darüber hinaus konnte aus der Kaplan-Meier-Kurve derselben Studie abgeschätzt werden, dass ein einziges Ereignis in der allogenen Transplantationsgruppe zum Zeitpunkt nach 10 Jahren den Überlebensschätzer von 38 % um 1/3 auf 25 % senken würde.

Die vom IQWiG geschätzten Hazard Ratios ergaben für beide Studien einen deutlichen und statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der allogenen SZT.

Bedingt durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien von Interventions- und Kontrollgruppe und die damit verbundene schwierige Interpretierbarkeit der Ergebnisse ließ sich laut IQWiG aus den beiden Einzelstudienresultaten weder ein Beleg noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der allogenen SZT im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie ableiten. Allerdings liefern die Ergebnisse einen Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der myeloablativen allogenen SZT im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie.

Eine separat durchgeführte Analyse für die Patientengruppe der ≤ 55 -Jährigen in der S9321 erbrachte eine zum Teil geringe Verlängerung der medianen Überlebenszeit zugunsten der jüngeren Patienten und Patientinnen, allerdings galt dies für beide Behandlungsgruppen.

Progressionsfreies Überleben

Eine Übersicht zum ereignis- bzw. rezidivfreien Überleben liefert folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 15: Progressionsfreies Überleben (Tabelle 30 IQWiG-Bericht)

Studie	Operationalisierung der Zielgröße ^a	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	Progressionsfreies Überleben, I / K [95 %-KI]				
			I / K (Spanne)	Median (Monate)	1 Jahr (%)	2 Jahre (%)	3 Jahre (%)
HOVON 24	I: Zeit ab Transplantation bis Progression, Rezidiv oder Tod K: Zeit ab Randomisierung bis Progression, Rezidiv oder Tod	38 (25-61) / 92 (17-129) ^b	18 / 24	75 ^c / 75	50 ^c / 49	48 ^c / 30	–
S9321	Zeit von Registrierung bis Tod jeder Ursache oder Progression der Erkrankung oder Rezidiv	≤ 3 ^d / 76	≤ 3 ^d / 20	–	–	–	22 / 14 [9; 20]

a: Die einzelnen Komponenten der Zielgrößen wurden in keiner der Studien näher definiert.
 b: Interventionsgruppe zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung, Kontrollgruppe insgesamt (2 Kontrollgruppen, nicht getrennt nach Behandlungsarmen) zum Zeitpunkt der Endauswertung
 c: Die Daten zum progressionsfreien Überleben wurden für die Transplantationsgruppe nur getrennt nach kompletter bzw. partieller oder keiner Remission berichtet, sodass es sich hierbei um eine grobe Abschätzung handelt.
 d: aus Abbildung der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“
 –: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Transplantation); K: Kontrolle (nicht myeloablative Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen bzw. wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen; ein inferenzstatistischer Test zum Gruppenvergleich wurde in keiner Studie berichtet.

Beide Publikationen verwendeten eine vergleichbare Operationalisierung dieser Zielgröße. Die Beobachtungszeiten unterschieden sich zwischen den beiden Studien und auch jeweils innerhalb der Studien.

In beiden Studien ergab sich eine numerische Unterlegenheit der allogenen SZT hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens, wobei die statistische Signifikanz dieser Effekte unklar blieb. Zum Zeitpunkt 7 Jahre zeigte sich in der S9321-Studie ein Vorteil im PFS für die Allo-Gruppe (22 % vs. 14 %). Aufgrund der Angabe des KI ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Die Kaplan-Meier-Kurven in beiden Studien vermittelten optisch den Eindruck, dass der zu einem frühen Zeitpunkt ersichtliche Vorteil im medianen progressionsfreien Überleben zugunsten der nicht myeloablativen Chemotherapie sich langfristig relativierte und möglicherweise umkehrte, wobei die statistische Signifikanz dieses Langzeiteffekts in beiden Studien nicht beurteilt werden konnte.

Zusammengefasst lässt sich aus den vorliegenden Daten bzgl. des progressionsfreien Überlebens weder ein Beleg noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der allogenen SZT gegenüber einer nicht myeloablativen Chemotherapie ableiten.

Für diesen Endpunkt wurde von den Autoren der S9321-Studie eine stratifizierte Auswertung für die ≤ 55-Jährigen zur Verfügung gestellt und ergab wie beim Gesamtüberleben auch in vergleichbaren Alterskollektiven eine Unterlegenheit der allogenen SZT im Vergleich zur autologen Transplantation.

Therapiebezogene Mortalität

In den Publikationen zu beiden Studien finden sich Angaben zur therapiebezogenen Mortalität.

Tabelle 16: Therapiebezogene Mortalität (Tabelle 31 IQWiG-Bericht)

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Anzahl aller therapiebezogenen Todesfälle ^a N (%) I / K (p-Wert)
HOVON 24	–	18 (34) / 6 (4) (<0,001) ^b
S9321	–	14 (39) / 1 (0,4) (<0,001) ^b

a: inklusive der transplantationsbezogenen Todesfälle
b: eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [83])
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Transplantation); K: Vergleichsintervention (nicht myeloablative Chemotherapie ohne Transplantation)
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Diese zeigten eine erheblich höhere Rate in der Gruppe der allogenen SZT, die bei S9321 zum vorzeitigen Abbruch des betreffenden Studienarms führte.

Die Anzahl an Ereignissen ließ nur eine grobe Abschätzung zu; das IQWiG sieht hier aber vor dem Hintergrund der relevanten Unterlegenheit der allogenen SZT bzgl. des Gesamtüberlebens es als gerechtfertigt an, die Gruppenunterschiede bei der therapiebezogenen Mortalität als Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen SZT im Vergleich zur nicht myeloablative Chemotherapie zu deuten.

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von Infektionen und GvHD ist den folgenden Tabellen des IQWiG dokumentiert.

Tabelle 17: Infektionen (Tabelle 32 IQWiG-Bericht)

Studie	Anzahl Infektionen (%) I / K (p-Wert)
HOVON 24	Grad 2-4: 43 (78 ^a) / Grad 3-4: 26 (6 ^b)
S9321	8 (22 ^c) / 0 (0 ^c) (< 0,001 ^d)
a: Grad 2–4 WHO Infektionen, davon 28 % (5 Fälle) mit tödlichem Verlauf (aus der Publikation von Lokhorst 2003: Zwischenauswertung der ersten 379 Patienten) b: Grad 3–4 WHO Infektionen (aus der Publikation von Segeren 2003: Zwischenauswertung der ersten 379 Patienten) c: tödlich verlaufende Infektionen d: eigene Berechnung, unbedingt exakter Test (CSZ-Methode nach [99]) I: Prüfintervention (allogene Transplantation); K: Kontrolle (nicht myeloablative Chemotherapie ohne Transplantation) <i>Anmerkung:</i> Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.	

Tabelle 18: Akute / chronische GvHD (Tabelle 33 IQWiG-Bericht)

Studie	Akute GvHD N (%)	Chronische GvHD N (%)
HOVON 24	Grad III–IV: 6 (11) insgesamt (Grad I bis IV): 44 (83)	limitiert: 6 (11) extensiv: 14 (25) insgesamt: 20 (44) ^a
S9321	tödlich: 2 (6)	–
a: Von 56 Patienten der Interventionsgruppe konnten nur 45 bzgl. chronischer GvHD ausgewertet werden. –: nicht genannt; GvHD (Spender-gegen-Wirt-Reaktion)		

Ohne Angaben zur statistischen Signifikanz zeigte sich in beiden Studien eine erheblich höhere Rate an Infektionen in der Gruppe der Strategie mit SZT, die unter Würdigung des Verzerrungspotentials als Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen SZT im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie bzgl. Infektionen gewertet wurde.

Bei HOVON 24 erlitten insgesamt 11 % der Patienten und Patientinnen eine akute GvHD III–IV. Bei 25 % wurde im weiteren Verlauf eine chronisch extensive GvHD festgestellt. Bei S9321 wurden hierzu nur die tödlich verlaufenden Reaktionen berichtet, die mit 6 % angegeben wurden. Für die Zielgröße GvHD (Grad III–IV) stellt das IQWiG fest, dass diese im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ausschließlich bei der allogenen SZT auftreten kann und somit für sich genommen immer einen Schaden darstellt. Diese Ergebnisse wurden daher als ein Beleg für einen Schaden der allogenen SZT gewertet.

Therapieansprechen

Zum Therapieansprechen fanden sich vergleichende Angaben nur bei HOVON 24 bezüglich einer kompletten Remission (CR). Diese unterschied sich leicht zwischen den Gruppen (19% Allo versus 13 % CTX), wobei die statistische Signifikanz unklar blieb.

Subgruppenanalysen

Keine der beiden Studien berichtete Subgruppenanalysen bzw. multivariate Analysen, welche die Interaktion mit der Behandlung einbezogen hätten.

Zusammenfassung

Eine Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotential auf Endpunktebenen liefert folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 19: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus Chemotherapie ohne Stammzelltransplantation) (Tabelle 34 IQWiG-Bericht)

Studie	Studien-design	Verzerrungs-potenzial ^a	Gesamtüberleben	PFS	TRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse		
						GvHD	Infektionen	HRQoL
HOVON 24	CCT	hoch	↓	↘ ^b	↘	↘	↘	–
S9321	CCT	hoch	↓	↘ ^b	↘	↘	↘	–
Gesamtaussage			↘	↔	↘	↓↓	↘	–
<p><u>Studienaussage:</u> ↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz</p> <p><u>Gesamtaussage:</u> ↔: kein Hinweis auf einen Unterschied ↑↑ (↓↓): Beleg für einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention ↗ (↘): Anhaltspunkt für eine relevante Überlegenheit (Unterlegenheit) bezüglich der Intervention</p> <p>a: Einstufung für alle Zielgrößen gleich b: bzgl. medianer Überlebenszeit</p> <p>–: nicht genannt; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität</p>								

Das IQWiG fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen (IQWiG-Abschlussbericht Seite vi – vii):
„Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie

Aus 2 jeweils 3-armigen multizentrischen Studien mit 502 Patienten (davon 492 ausgewertet) konnten Informationen zu diesem Vergleich gewonnen werden. Die mediane Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen betrug zwischen 3 und 92 Monaten. Bei beiden Studien wurden die Ergebnisse aus dem jeweils nicht randomisierten Arm zur allogenen SZT mit den Ergebnissen aus einem der randomisierten Arme (Vergleich einer autologen SZT mit einer nicht myeloablative Chemotherapie) verglichen. Die nicht randomisierte Zuteilung zur Gruppe mit allogener SZT erfolgte auf Basis der Spenderverfügbarkeit, des Alters und / oder der Begleiterkrankungen, was die Interpretation der Ergebnisse erschwerte. Keine der Studien nahm eine Analyse des hier interessierenden Vergleichs vor. Das Verzerrungspotenzial wurde für beide Studien als hoch eingestuft. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass für wesentliche Aspekte des Verzerrungspotenzials eine Verzerrung zugunsten der Interventionsbehandlung angenommen werden konnte (die Einschlusskriterien für das Alter begünstigten in beiden Studien die allogene SZT).

Die Hazard Ratios (HR) zum Gesamtüberleben ergaben für beide Studien einen deutlichen und statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der allogenen SZT (jeweils allogene SZT versus nicht myeloablative Chemotherapie: HR = 2,53 [1,68; 3,83]; HR = 6,36, 95%-KI [3,33; 12,14]). Die Ergebnisse der Einzelstudien ergaben aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studien nur einen Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen SZT im Vergleich zur nicht myeloablative Chemotherapie. Für das progressionsfreie Überleben ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien.

Beide Studien zeigten zur therapiebezogenen Mortalität eine höhere Rate in der Gruppe der allogenen SZT (34 % versus 4 %; 39 % versus 0,4 %; in beiden Studien p-Wert < 0,001) und eine erhöhte Infektionsrate in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten. Dies wurde ebenfalls als ein Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit bezüglich dieser Zielgrößen gedeutet.

Hinweise auf oder Belege für einen Zusatznutzen oder Schaden konnten designbedingt aus diesen Studien nicht abgeleitet werden. Eine Ausnahme stellte die akute (Grad III–IV) und chronische extensive GvHD dar, die in 1 Studie 11 % und 25 % betrug und in der zweiten Studie in 2 Fällen (6 %) tödlich verlief. Dieses Ergebnis wurde vor dem Hintergrund, dass diese Nebenwirkung der Behandlung nur in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten auftreten kann, als Beleg für einen Schaden gewertet.“

Für den Rapid Report konnte das IQWiG keine neuen Studien für diesen Vergleich finden, so dass sich die Gesamtaussage des Abschlussberichts N05-03C zu dieser Fragestellung nicht ändert.

B-3.1.4 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

Es wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den vom IQWiG festgelegten Kriterien entsprochen hätten. Auch für den Rapid Report konnten keine neuen Studien für diesen Vergleich gefunden werden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

B-3.1.5 Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

In die Analyse zum Vergleich myeloablative allogene SZT versus autologe SZT flossen gemäß Einschlusskriterien des IQWiG 7 kontrollierte, nicht randomisierte Studien mit insgesamt 976 Patienten und Patientinnen ein. Die mediane Beobachtungsdauer lag unabhängig von der Zielgröße zwischen 15,6 und 92 Monaten. In allen Studien waren die Patienten und Patientinnen in der Allo-Gruppe deutlich jünger.

Insgesamt stufte das IQWiG das endpunktbezogene Verzerrungspotential in den eingeschlossenen Studien als hoch ein. Eine meta-analytische Aggregation bezüglich der Endpunkte wurde auch hier als nicht sinnvoll erachtet.

Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika und Therapiekomponenten der Studien liefern die folgenden Tabellen des IQWiG:

Tabelle 20: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Tabelle 35 IQWiG-Bericht)

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate (Spanne)	Relevante Zielgrößen <u>Primärer Endpunkt</u>
Alyea 2003	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile (monozentrisch)	USA 1990–2000	Allo: 37,2 Auto: 25,2	OS, PFS, TRM, GvHD, Therapieansprechen
Anderson 1993	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile (monozentrisch)	USA 1987–1992	Allo: 24 Auto: 24	OS, FFS, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
Arora 2005	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile, konsekutiver Patienteneinschluss (monozentrisch)	USA 1993–2003	Allo: 43 (10-81) Auto: 24 (9–99)	<u>OS</u> , PFS, TRM, NRM; akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
HOVON 24	nicht vorbehandelte Patienten	CCT, prospektiv (46 Zentren)	Niederlande, Belgien 1995–2000	Allo: 38 (25-61) Auto: 92 (17-129) ^a	OS, <u>EFS</u> , PFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
Lokhorst 1999	nicht vorbehandelte Patienten	CCT, prospektiv (multizentrisch, Anzahl Zentren n. g.)	Niederlande 1991–1995	44	OS, EFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
Reynolds 2001	vorbehandelte Patienten	CCT, prospektive Anteile (monozentrisch)	USA 1994–1999	Allo: 27,7 (0,4-68,5) Auto: 15,6 (0,5–29,8)	OS, PFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
S9321 ^b	nicht vorbehandelte Patienten	CCT, prospektiv (multizentrisch, Anzahl Zentren n. g.)	USA 1994–1997	76	<u>OS</u> , EFS, PFS, TRM, akute GvHD, Therapieansprechen

a: nicht getrennt nach Behandlungsarmen (autologe Stammzelltransplantation vs. myeloablative Chemotherapie) berichtet.
b: Abbruch des Allo-Arms nach Einschluss von 36 Patienten wegen exzessiver behandlungsbezogener Mortalität im ersten Jahr von 53 %
CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; EFS: ereignisfreies Überleben; FFS: Überleben ohne Therapieversagen; GvHD: Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung; n. g.: nicht genannt; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

Tabelle 21: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie (Tabelle 38 IQWiG-Bericht)

Studie	Induktionstherapie		Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	Allo	Auto	Allo	Auto	Allo	Auto
Alyea 2003	–	–	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1400 cGy <u>oder</u> Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1400 cGy <u>oder</u> Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg <u>oder</u> Melphalan 140 mg/m ² + TBI 1200–1400 cGy	–	–
Ander-son 1993	–	–	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1400 cGy <u>oder</u> Busulfan 16 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI T-Zell-Depletion	Melphalan 140 mg/m ² + TBI 1200 cGy <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1200–1400 cGy	IFN-α	IFN-α
Arora 2005	–	Cyclophosphamid 8 g/m ² + Mitoxantron 32 mg/m ² + Dexamethason 80 mg/m ²	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 1320 cGy	Cyclophosphamid 150 mg/kg + TBI 990 cGy <u>oder</u> Cyclophosphamid 6 g/m ² + Carmustin 300 mg/m ² + Etoposid 450 mg/m ²	–	–
HOVON 24	VAD 3–7 Zyklen, <u>oder</u> VAD 3–4 Zyklen + Melphalan 70 mg/m ² <u>oder</u> <u>oder</u> + Melphalan 140 mg/m ²	VAD: 3–4 Zyklen + Melphalan 70 mg/m ² <u>oder</u> + Melphalan 140 mg/m ²	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Idarubicin 50 mg/m ² + TBI <u>oder</u> Cyclophosphamid 120 mg/kg + Busulfan 16 mg/kg	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9 Gy	–	IFN-α 3 x 10 ⁶ IU
Lokhorst 1999	2 x VAD Melphalan 140 mg/m ²	siehe Allo	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 12 Gy	Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9 Gy	keine	IFN-α 3 x 10 ⁶ IU ^a
Reyn-olds 2001	–	–	Busulfan 9,6 mg/kg + Cyclophosphamid 120 mg/kg + TBI 9 Gy	siehe Allo	–	–
S9321	VAD: 2–4 Zyklen	siehe Allo	Melphalan 140 mg/m ² + TBI 12 Gy	siehe Allo	–	IFN-α 3 x 10 ⁶ IU/m ²

a: nur WHO-Performance-Status 0–2 + normalem Blutbild ≥ 3 Monate nach peripherer Stammzelltransplantation
 –: nicht genannt; Allo: allogene Stammzelltransplantation; Auto: autologe Stammzelltransplantation; BCNU: Carmustine [bis-chlorethyl-nitrosurea]); (c)Gy: (hundertstel) Gray; (f)TBI: (fraktionierte) gesamte Körperbestrahlung; IFN: Interferon; IU: Internationale Einheiten; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin) und Dexamethason; VP-16: Etoposid; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Soweit beschrieben, wurden als Konditionierungstherapie in 5 Studien Cyclophosphamid in unterschiedlichen Kombinationen mit Busulfan, Melphalan und einer Ganzkörperbestrahlung eingesetzt. Die Induktionstherapie wurde nur in 3 Studien für beide Behandlungsgruppen beschrieben. Ebenso fanden sich nur in 4 Studien Informationen zu einer Erhaltungstherapie, die, soweit beschrieben, mit Interferon- α durchgeführt wurde. Die Protokolle und Dosierungen unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtüberleben

Die folgende Tabelle des IQWiG gibt einen Überblick über das in den 7 eingeschlossenen Studien dargestellte Gesamtüberleben.

Tabelle 22: Gesamtüberleben (Tabelle 41 IQWiG-Bericht)

Studien	Beginn Nachbeobachtung I / K	Mediane Nachbeobachtung (Monate) I / K	Mediane Überlebenszeit (Monate) I / K	Log-Rank-Test p-Wert	Überlebensraten nach Jahren I / K, % [95%-KI]				
					1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
Alyea 2003	Transplantation	37 / 25	24 / 40	0,04 ^a	65 / 86	51 / 74	46 / 57	39 / 41	39 / 34
Anderson 1993	Transplantation	24 / 24	n. e. / n. e.	– ^b	71 / 92	62 / 80	–	–	–
Arora 2005	Transplantation	43 / 24	48 / n. e.	0,6	64 [40; 87] / 86 [80; 95]	64 / 70	64 / 60	64 [40; 87] / 50 [34; 66] ^c	–
HOVON 24	Transplantation / Randomisierung	38 / –	25 ^d / 50 ^e	– ^f	68 / 87	52 / 71	43 / 60	23 / 52	–
Lokhorst 1999	Therapiebeginn ^g	44	n. e. / n. e.	p > 0,05	82 / 90	82 / 82	82 / 71	82 / 62	82 / 62
Reynolds 2001	Transplantation	28 / 16	n. e. / 21,7	0,39 ^h	81 / 80	60 / 42	–	–	–
S9321 ⁱ	Registrierung / Randomisierung	<3 / 76	<3 / 61	– ^k	47 / 88	47 / 77	45 / 68	39 / 58	39 / 52

a:p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard Model, HR = 1,7 (unadjustierter Wilcoxon-Test p = 0,006)
b:Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 2,64 [0,64;10,82]
c:widersprüchlich berichtet: im Ergebnisteil der Publikation [34;66], im Abstract [47;75]
d:ab Therapiebeginn 29 Monate
e:ab Randomisierung nach der Induktionstherapie in einen nicht myeloablativen Chemotherapiearm und autologer Stammzelltransplantation
f: Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 2,08 [1,40;3,07]
g:vermutlich ab Induktionstherapie (nicht näher spezifiziert)
h:7-Jahres-Überleben: Allo 39 % (95%-KI [23; 55]) vs. Auto 38 % (95%-KI [31; 45]), 37 % im Abstract
i: Das Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar (aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 1,48 [0,61;3,57]) zeigte einen Effekt zuungunsten der allogenen Stammzelltransplantation.
j: aus Abbildung 3 der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“, widersprüchlich berichtet. In vorausgegangenem Abstract (Barlogie 2003) wurde die mediane Überlebenszeit mit 31 Monaten berichtet.
k:Hazard Ratio [95%-KI] nach Parmar aus Kaplan-Meier-Kurve abgeleitet: 5,47 [3,16;9,48]
–: nicht genannt; I: Prüfling (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Anmerkung: Kursive Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

Für die Vergleichbarkeit der Überlebenswerte ist zu bedenken, dass die Beobachtungsperiode in den Studien nicht immer zum gleichen Zeitpunkt beginnt und die mediane Nachbeobachtung in den meisten Studien für die Gruppe der allogenen SZT längere Zeiträume betrug.

Vergleichswerte für die mediane Überlebenszeit waren lediglich aus 3 Studien (Alyea 2003, HOVON 24, S9321) extrahierbar, in denen sich ein numerischer Vorteil zugunsten der autologen SZT zeigte. In den 4 weiteren Studien wurde jeweils in einer oder in beiden Gruppen die mediane Überlebenszeit im Rahmen der Beobachtungszeit nicht erreicht.

Alle Studien zeigten bzgl. des medianen Überlebens oder, falls dieses nicht anwendbar war, bzgl. des Hazard Ratios einen Trend zuungunsten der allogenen SZT, der mit einer Ausnahme (Arora 2005) sehr deutlich und in 3 Studien (Alyea 2003, HOVON 24, S9321) auch statistisch signifikant ausfiel.

Bei allen Studien beruhte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene auf der Strukturungleichheit zu Studienbeginn. Diese wiederum wurde durch den Einschluss der jüngeren und gesünderen Patienten und Patientinnen in die Allo-Gruppe systematisch verursacht. Für beide Verzerrungsmechanismen wurde unterstellt, dass deren Beseitigung zu einer Verstärkung der gefundenen Effekte führen würde, sodass es gerechtfertigt erschien, dies als Anhaltspunkt für eine relevante Unterlegenheit der allogenen SZT mit verwandtem Spender gegenüber einer autologen Transplantation für den Endpunkt Gesamtüberleben zu interpretieren.

Ereignisfreies, progressionsfreies Überleben, Überleben ohne Therapieversagen

Eine Übersicht zu diesem Endpunkt zeigt folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 23: Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben / Überleben ohne Therapieversagen (Tabelle 42 IQWiG-Bricht)

Studie	Operationalisierung der Zielgröße ^a	Mediane Nachbeobachtung I / K, Monate	EFS			PFS / FFS		
			Überlebenszeit I / K, %	Mediane Überlebenszeit I / K, Monate	Log-Rank-Test p-Wert	Überlebenszeit I / K, % [95%-KI]	Mediane Überlebenszeit I / K, Monate	Log-Rank-Test p-Wert
Alyea 2003	PFS: –	37 / 25	–	–	–	<u>2 Jahre:</u> 28 / 48 <u>4 Jahre:</u> 23 / 23	16 / 23	0,002
Anderson 1993	FFS: –	24 / 24	–	–	–	<u>2 Jahre FFS^b:</u> 55 / 58	PFS: n. e. / 36	–
Arora 2005	PFS: –	43 / 24	–	–	–	<u>1 Jahr:</u> 58 [33; 82] / 67 [55; 78] <u>4 Jahre:</u> 32 [6; 59] / 18 [5,2; 31]	–	0,6
HOVON 24	PFS: Zeit von Transplantation bis Progression, Rezidiv oder Tod	38 / 92	–	–	–	<u>2 Jahre:</u> 56 / 55 <u>4 Jahre:</u> 30 / 33	18 / 27	–
Lokhorst 1999	EFS ^b : Zeit ab Therapiebeginn	44 für alle	<u>2 Jahre:</u> 80 / 80 <u>4 Jahre:</u> 61 / 51	n. e. / 34 ^c	0,078	–	–	–
Reynolds 2001	PFS: –	28 / 16	–	–	–	<u>2 Jahre:</u> 60 / 30	n. e. / 17	0,19
S9321	PFS: Zeit von Registrierung bis Tod jeder Ursache oder Progression der Erkrankung oder Rezidiv	<3 ^d / 76	–	–	–	<u>7 Jahre:</u> 22 / 17 [12; 22]	≤ 3 ^d / 24	–

a: Die einzelnen Komponenten der Zielgrößen wurden in keiner der Studien näher definiert.
b: auch als PFS in der Publikation bezeichnet
c: nach Transplantation
d: aus Abbildung 3 der Publikation entnommen: „After allotransplantation, more than 50 % of patients died within 3 months“
–: nicht genannt bzw. Daten für einen Vergleich nicht vollständig vorhanden; EFS: ereignisfreies Überleben; FFS: Überleben ohne Therapieversagen; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

Zu dem Endpunkt progressionsfreies Überleben konnten in 6 Studien Informationen gefunden werden. In 2 Studien (Arora 2005, Reynolds 2001) war der Unterschied statistisch nicht signifikant. In 1 Studie (Alyea 2003) war das progressionsfreie Überleben in der Auto-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Allo-Gruppe. In derselben Studie zeigte die Rezidiv-Komponente für die allogene vs. autologe Stammzell-transplantation zum Zeitpunkt 4 Jahre mit 46 % versus 56 % einen statistisch signifikanten Vorteil für die Intervention.

In der Mehrzahl der Studien wurde eine Operationalisierung dieser Zielgrößen nicht beschrieben und in der Summe zeigten die Ergebnisse zu kombinierten Überlebenszeitendpunkten ein uneinheitliches Bild. Aufgrund der schwierigen Interpretierbarkeit der Ergebnisse lässt sich laut IQWiG insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen oder Schaden für diese Endpunkte ableiten.

Therapiebezogene Mortalität

In den Publikationen zu beiden Studien finden sich Angaben zur therapiebezogenen Mortalität.

Tabelle 24: Therapiebezogene Mortalität (Tabelle 43 IQWiG-Bericht)

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Anzahl therapiebezogener Todesfälle (%)
		I / K [p-Wert]
Alyea 2003	nicht rezidivbezogene Mortalität nach 4 Jahren	16 (24) / 21 (13) [0,004]
Anderson 1993	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	–
Arora 2005	transplantationsbezogene Todesfälle bis 100 Tage nach Behandlung ^a	3 (18) / 3 (4) [0,02] ^b
HOVON 24	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	18(34) / 16 (10) [–]
Lokhorst 1999	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	2 (18) / 2 (4) ^c [–]
Reynolds 2001	transplantationsbezogene Todesfälle bis 100 Tage nach Behandlung	4 (19) / 3 (9) [0,41]
S9321	therapiebezogene Todesfälle (nicht näher definiert)	14 (39) / 10 (4) [–]

a: definiert als nicht rezidivbezogene Mortalität nach 100 Tagen. Die nicht rezidivbezogene Mortalität nach 1 Jahr betrug 5 (31) / 4 (6) [0,02]
b: p-Wert-Angaben der Publikation zum Zeitpunkt 100 Tage und 1 Jahr vermutlich aus Log-Rank-Test
c: unterschiedliche Angaben im Text (4 %) und Abstract (6 %)
–: nicht genannt bzw. Daten für einen Vergleich nicht vollständig vorhanden; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation); K: Kontrolle (autologe Stammzelltransplantation)
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Alle Ergebnisse zu den therapie- / transplantationsbezogenen Todesfällen lagen in der Allo-Gruppe deutlich höher als in der Auto-Gruppe. In den meisten Studien wurden keine inferenzstatistischen Tests durchgeführt. Dennoch wird vom IQWiG festgestellt, dass in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten und Patientinnen deutlich mehr therapiebezogene Todesfälle auftraten als in der Vergleichsgruppe. Für den Verzerrungsaspekt, bedingt durch die unterschiedliche Altersstruktur zu Studienbeginn, wurde unterstellt, dass dessen Beseitigung zu einer Verstärkung der gefundenen Effekte führen würde, sodass es gerechtfertigt erschien, trotz der fraglichen Interpretierbarkeit der Ergebnisse diese als Anhaltspunkt

für einen Schaden der allogenen SZT mit verwandtem Spender gegenüber einer autologen Transplantation für den Endpunkt therapiebezogene Mortalität zu interpretieren.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zur Spender-gegen-Wirt-Reaktion in der allogenen Transplantationsgruppe sind der folgenden IQWiG-Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 25: Akute / chronische GvHD (Tabelle 44 IQWiG-Bericht)

Studie	Akute Grad III/IV GvHD N (%)	Chronische GvHD N (%)
Alyea 2003 ^(a)	–	–
Anderson 1993	Grad III: 1 (7)	1 (7)
Arora 2005	Grad II – IV: 6 (35)	10 (59)
HOVON 24	Grad III-IV: 6 (11)	limitiert: 6 (11) ^b extensiv: 14 (25) ^b
Lokhorst 1999	0 (0)	0 (0)
Reynolds 2001	Grad III – IV: 6 (29)	limitiert: 5 (24) extensiv: 11 (52)
S9321	tödliche: 2 (6)	–
<p>a: Alyea 2003: GvHD allgemein 7 % b: Von 56 Patienten der allogenen SZT-Gruppe konnten nur 45 bzgl. chronischer GvHD ausgewertet werden. –: nicht genannt; GvHD (Spender-gegen-Wirt-Reaktion); N: Anzahl <i>Anmerkung:</i> Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>		

In 5 von 7 Studien betrug die akute GvHD ab Grad III zwischen 7 und 29 %. Die Häufigkeit der extensiven Form (im Unterschied zur limitierten Form) wurde mit 25 % bzw. 52 % der Patienten und Patientinnen angegeben. Insgesamt wurden die gefundenen Ergebnisse zur Zielgröße GvHD (Grad III–IV) vor dem Hintergrund des spezifischen Auftretens dieses Effekts ausschließlich bei der allogenen SZT als ein Beleg für einen Schaden gedeutet.

Sekundärneoplasien wurden in 3 Studien bei bis zu 5 % der Patienten und Patientinnen in der Allo-Gruppe und bei bis zu 6 % der Patienten und Patientinnen in der Auto-Gruppe (3 Studien) beobachtet. In 4 Studien fanden sich zu diesem Thema keine Angaben.

Tödliche Infektionen waren in der Allo-Gruppe deutlich häufiger als in der Auto-Gruppe, wobei in den Publikationen keine Signifikanzangaben angegeben waren.

Die Angaben zu weiteren unerwünschten Ereignissen sind insgesamt lückenhaft. In 3 der 7 Studien fanden sich hierzu keine Angaben. Bezüglich Sekundärneoplasien sind die wenigen berichteten Ergebnisse heterogen und erlauben keine vergleichenden Aussagen. Die berichteten tödlich verlaufenen Infektionen sind ebenfalls lückenhaft, zeigen aber konsistent einen deutlichen Nachteil der allogenen SZT. Auf Basis dieser Daten kann allerdings mit Ausnahme der Zielgröße GvHD kein Beleg oder Hinweis auf einen Schaden für einen der Behandlungsarme abgeleitet werden.

Therapieansprechen

Die Ergebnisse zum Therapieansprechen wurden vom IQWiG nur ergänzend dargestellt und fließen nicht in die Nutzenbewertung ein.

Tabelle 26: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen (Tabelle 46 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgrößen	CR oder nCR	PR		ORR
			I / K, % (p-Wert) [95%-KI]		
Alyea 2003	EBMT-1998-Kriterien	–	–	–	–
Anderson 1993	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien	54 / 42 (–)	29 / 54 (–)	–	–
Arora 2005	EBMT-1998-Kriterien	<u>1 Jahr:</u> 64 [37; 91] / 34 [23; 45] ^a	–	<u>1 Jahr:</u> 83 [72,9; 82,9] / 93 [70,3; 112,3] ^b	–
HOVON 24	EBMT-1998-Kriterien	19 / 26 ^d (–)	–	–	–
Lokhorst 1999	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien	45 / 24 (–)	–	–	–
Reynolds 2001	EBMT-1998-Kriterien	67 / 37 (–)	10 / 43 (–)	–	76 / 80 (0,02)
S9321	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien ^f	–	–	–	–

a: 100 Tage CR: 31 [7,9; 53,7] / 16 [8,4; 24] (Log-Rank-Test p = 0,09)
 b: nach 3 Monaten: 39 [14,5; 62,5] / 43 [33,8; 51,4] (Log-Rank-Test p = 0,7)
 c: kumulative Inzidenz nach 4 Jahren: 37 [11; 63] / 73 [55; 90] (Log-Rank-Test p = 0,1)
 d: nach Stammzelltransplantation
 e: tödliche Progression
 f: Kriterien definiert nach Blade et al. [16]
 –: nicht genannt bzw. Daten für einen Vergleich nicht vollständig vorhanden; Allo: allogene Transplantation; Auto: autologe Transplantation; CR: komplette Remission; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; KI: Konfidenzintervall; nCR: nahezu komplette Remission; ORR (= CR + PR): gesamte Remissionsrate; PR: partielle Remission

5 Studien trafen Aussagen zum Therapieansprechen im Sinne einer kompletten oder nahezu kompletten Remission (CR / nCR). Mit Ausnahme von HOVON 24 zeigten diese einen numerischen Vorteil zugunsten der allogenen SZT. Für die weiteren Zielgrößen partielle Remission und Gesamtremission fanden sich numerisch höhere Werte bei der autologen SZT, der in 1 Fall statistisch signifikant ausfiel.

Subgruppenanalysen

Keine der Studien berichtete Subgruppenanalysen bzw. multivariate Analysen, allerdings konnten bei 2 Studien anhand der dargestellten Ergebnisse zumindest qualitative Aussagen zu Interaktionen verschiedener Einflussvariablen mit der Therapieoption abgeleitet werden.

Bei Alyea 2003 zeigte sich in der Gruppe der allogenen Transplantierten das Sterberisiko für ältere Patienten und Patientinnen (HR = 2,9) stärker erhöht als für autolog Transplantierte (HR = 1,3). Für den Isotyp IgA und das Salmon-Stadium III (jeweils im Vergleich zu allen anderen Kategorien) zeigte sich eine ähnliche Interaktion in einer ähnlichen Größenordnung jeweils im Sinne eines stärker erhöhten Hazard Ratios unter allogener SZT. Für das Geschlecht und die Zeit zwischen Diagnose und Transplantation fanden sich keine nennenswerten Interaktionen.

Zusammenfassung

Eine Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotential auf Endpunktebenen liefert folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 27: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation) (Tabelle 47 IQWiG-Bericht)

Studie	Studien- design	Verzerrungs- potenzial ^a	Gesamt- überleben	Kombinierte Überlebens- zielgrößen		Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
				EFS, PFS, FFS	TRM	GvHD	Sekundärneo- plasien	Infektionen	HRQoL
Alyea 2003	CCT	hoch	↓	↓	↓	–	↗ ^b	↘	–
Anderson 1993	CCT	hoch	↔ ^b	↘ ^c	–	↘	–	–	–
Arora 2005	CCT	hoch	↔	↔	↓	↘	↗	↘	–
HOVON 24	CCT	hoch	↓ ^b	↘	↘	↘	–	–	–
Lokhorst 1999	CCT	hoch	↔	↔	↘	↔	–	–	–
Reynolds 2001	CCT	hoch	↔	↔	↔	↘	↘	↘	–
S9321 ^a	CCT	hoch	↘	↗	↘	↘	–	↘	–
Gesamtaussage			□	↔	□	↓↓	↔	↔	–

Studienaussage:
↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle
↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)
↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz

Gesamtaussage:
↔: kein Hinweis auf einen Unterschied
↗ (↘): Anhaltspunkt für eine relevante Überlegenheit (Unterlegenheit) bezüglich der Intervention
↑↑ (↓↓): Beleg für einen Nutzen (Schaden) bezüglich der Intervention

a: Einstufung für alle Zielgrößen gleich
b: eigene Berechnung auf Basis rekonstruierter Hazard Ratios
c: Der numerische Unterschied ist < 5 %.

–: nicht genannt; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; EFS / PFS / FFS: ereignisfreies / progressionsfreies Überleben / Überleben ohne Therapieversagen; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; TRM: therapiebezogene Mortalität

Das IQWiG fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen (IQWiG-Abschlussbericht Seite vii – viii):

„Myeloablative allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus autologe Stammzelltransplantation

Es wurden 7 nicht randomisierte kontrollierte Studien, in denen 976 Patienten ausgewertet wurden, identifiziert. Bei 4 der Studien blieb unklar, ob diese ausschließlich prospektiv geplant worden waren. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 15,6 und 92 Monaten. Die beiden Studien aus dem vorausgehenden Vergleich (allogene SZT mit verwandtem Spender versus medikamentöse Therapie) lieferten auch Ergebnisse zu diesem Vergleich. Das Verzerrungspotenzial wurde für alle 7 Studien als hoch eingeschätzt. Beispielsweise erfüllte keine der Studien die Kriterien einer genetischen Randomisierung. Zusätzlich wurde die Zuteilung in die Behandlungsgruppen in 6 von 7 Studien vom Alter der Patienten abhängig gemacht. Die Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. eine entsprechende Berücksichtigung von Ungleichheiten war in keiner der Studien gegeben. Die ungleichen Einschlusskriterien führten letztlich dazu, dass die Ergebnisse unabhängig vom Verzerrungspotenzial in allen Studien schwer zu interpretieren waren und eine Ableitung von Belegen oder Hinweisen nicht möglich war.

Alle 7 Studien lieferten Ergebnisse zur Gesamtmortalität und zeigten alle eine Effektrichtung zuungunsten der allogenen SZT. Die Hazard Ratios lagen in einem Bereich von 1,25–11,9 zuungunsten der allogenen SZT. Alle Studien bis auf eine machten Angaben zur transplantationsbezogenen bzw. therapiebezogenen Mortalität. Alle Schätzer zeigten numerisch eine deutliche Unterlegenheit der allogenen SZT. Die Ergebnisse zu den Zielgrößen Gesamtüberleben und therapiebezogene (transplantationsbezogene) Mortalität lieferten jeweils Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit der allogenen SZT im Vergleich zur autologen SZT.

Zu weiteren Zielgrößen (ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben, Sekundärneoplasien, tödliche Infektionen) konnte keine Aussage zum Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet werden. Eine Ausnahme stellte die Zielgröße GvHD dar, die mit einer Häufigkeit von bis zu 29 % (akute GvHD III–IV) bzw. 52 % (extensive chronische GvHD) auftrat. Dieses Ergebnis wurde vor dem Hintergrund, dass diese Nebenwirkung der Behandlung nur in der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten auftreten kann, als Beleg für einen Schaden gewertet.“

Für diesen Vergleich wurden bei der Update-Recherche für den Rapid Report vom IQWiG keine weiteren Studien gefunden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten. Die Gesamtaussage des Abschlussberichts N05-03C zu dieser Fragestellung änderte sich nicht.

B-3.1.6 Allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender versus allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender

Im Abschlussbericht N05-03C wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den vom IQWiG festgelegten Kriterien entsprochen hätten. In der Update-Recherche für den Rapid Report wurde aber eine Studie vom IQWiG gefunden, die 2012 publiziert wurde, den Einschlusskriterien entsprach und für diesen Vergleich herangezogen werden konnte. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse, überwiegend unter wörtlicher Zitierung des Rapid Report des IQWiG zusammengefasst.

Bei der eingeschlossenen Studie El-Cheikh 2012 handelte es sich um einen retrospektiven Vergleich von Behandlungsergebnissen, die zwischen 2007 und 2011 in einem Zentrum in Frankreich erhoben wurden. Es wurden Ergebnisse von Hochrisikopatienten verglichen, die Stammzellen entweder von einem Geschwisterspender oder einem nicht verwandten Spender erhalten hatten. Als relevante Endpunkte wurden Gesamtüberleben, therapie- beziehungsweise transplantationsbezogene Mortalität sowie chronische und akute GvHD berichtet.

Die beiden Gruppen (verwandt und nicht verwandt) waren bezüglich Alter und Geschlechtsverteilung vergleichbar. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es bezüglich des medianen Spenderalters. Die nicht verwandten Spender waren wesentlich jünger (medianes Alter: 34, Spannweite: 20–50) als die Geschwisterspender (medianes Alter: 54, Spannweite: 37–69). Zu β 2-Mikroglobulin, Knochenmarkbefall und Durie-Salmon-Stadien wurden keine Angaben gemacht.

Zur initialen Tumorzellreduktion kamen in beiden Gruppen vor allem Substanzen wie Bortezomib, Alkylanzien und Dexamethason, aber auch Lenalidomid und Thalidomid zum Einsatz. Die Behandlungsprotokolle für die Patienten beider Gruppen enthielten verschiedene Kombinationen mit Fludarabin, Busulfan und Anti-Thymozyten-Globulin beziehungsweise Ganzkörperbestrahlung. Der allogenen SZT waren in den meisten Fällen eine einfache oder mehrere autologe SZT vorgeschaltet. Dies galt für 94 % der Patienten mit nicht verwandten Spendern und 100% der Patienten mit Geschwisterspendern.

Aufgrund des Studiendesigns wies die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf, weil beispielsweise mögliche Selektionsmechanismen nicht einschätzbar waren. Die Gruppen waren nur eingeschränkt vergleichbar, da die verwandten Stammzellspender wesentlich älter waren als die nicht verwandten Spender. Ob dieser Unterschied in den statistischen Analysen adäquat berücksichtigt wurde, blieb unklar. Des Weiteren wurden die Einschlusskriterien nicht ausreichend beschrieben. Ebenso wurde der Patientenfluss nicht transparent dargelegt. Neben dem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene führten unter anderem fehlende Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber sowie weitere methodische Aspekte zu hohen Verzerrungspotenzialen auf Endpunktebene.

Es fanden sich für die ausgewerteten Endpunkte Gesamtüberleben (OS), therapiebedingte Mortalität (TRM) und die Inzidenz von akuter oder chronischer GvHD keine signifikanten Unterschiede.

Die zusammenfassende Bewertung des IQWiG lautet: „Für diese Fragestellung, zu der in den früheren Berichten keine Studien identifiziert werden konnten, wurde eine monozentrische, retrospektive Studie (non-CCT) eingeschlossen. Diese definierte keine primären Endpunkte. Für diesen Rapid Report relevante, innerhalb der Publikation berichtete Endpunkte waren Gesamtüberleben, transplantationsbezogene Mortalität und GvHD. Die Studie wies bereits aufgrund des Studiendesigns (non-CCT) ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies sowie designbedingt fehlende Angaben zu methodischen Aspekten führten auch auf Endpunktebene zu einem hohen Verzerrungspotenzial. In der Studie fand sich für keinen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied (...). Sekundärneoplasien und tödliche Infektionen wurden in dieser Studie nicht berichtet. Ebenso waren der Publikation keine Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten zu entnehmen. Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.“

B-3.1.7 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus medikamentöse Therapie

Es wurden keine Studien für diesen Vergleich gefunden, die den vom IQWiG festgelegten Kriterien entsprochen hätten. Auch für den Rapid Report konnten keine neuen Studien für diesen Vergleich gefunden werden, die den im Abschlussbericht N05-03C festgelegten Kriterien entsprochen hätten.

B-3.1.8 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Allo-RIC) versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung (Allo-MAC)

Aus dem Studienpool der eingeschlossenen Studien wurden zu dieser Fragestellung 3 nicht randomisierte Studien mit Kontrollgruppe (non-CCT) identifiziert. Dabei handelte es sich um eine prospektiv geplante Studie mit historischer Kontrollgruppe und 2 Registerauswertungen. In der Update-Recherche für den Rapid Report konnte zusätzlich zu den 3 im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studien (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003) eine weitere Publikation für diese Fragestellung identifiziert werden (Bensinger 2012).

Insgesamt wurden alle 4 Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse schien für keine der Zielgrößen angebracht.

Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika und Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien vermittelt folgende IQWiG-Tabelle:

Tabelle 28: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Tabelle 48 IQWiG-Bericht)

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate (Spanne)	Relevante Zielgrößen ^a
Badros 2002	Hochrisikopatienten (auch vorbehandelt)	non-CCT prospektive Studie mit historischer Kontrolle (monozentrisch)	USA bis 2001 ^b –	6 (1,5-24,3) –	OS, EFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen, Toxizität
Crawley 2007	auch vorbehandelte Patienten	non-CCT retrospektive Registerauswertung	Europa 1998–2002	Allo-RIC: 23 Allo-MAC: 36	OS, PFS, NRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
Shaw 2003	auch vorbehandelte Patienten	non-CCT retrospektive Registerauswertung ^c	Großbritannien Allo-RIC 1999–2002, Allo-MAC 1993–2002	–	OS, PFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen

a: Keine der Studien definierte eine primäre Zielgröße.
b: Beginn nicht genannt
c: Vergleich von 2 Registern
–: nicht genannt; Allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; EFS: ereignisfreies Überleben; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; non-CCT: retrospektive Studie bzw. Studie mit historischer Kontrolle gemäß Abschnitt 4.1.4; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität

Tabelle 29: Charakterisierung der Studienpopulation (Tabelle 16 IQWiG-Rapid Report)

Studie	Eingeschlossene / ausgewertete Patienten	Medianes Alter	Geschlecht	Mittleres β_2 -Mikroglobulin	KM-Befall	Durie-Stadium	Erkrankungsstatus nach Induktion
Bensing er 2012	allo- RIC	– / 134	53 (25–69)	36 / 64	– ^a	–	– / – / –
	allo- MAC	– / 144	45 (20–59)	38 / 62	– ^a	–	– / – / –

a: Angaben lediglich zu Teilen der Population verfügbar
 –: nicht genannt
 allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; KM: Knochenmark; SD: Standardabweichung; w / m: weiblich / männlich
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Tabelle 30: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie (Tabelle 51 IQWiG-Bericht)

Studie	Induktionstherapie		Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	Allo-RIC	Allo-MAC	Allo-RIC	Allo-MAC	Allo-RIC	Allo-MAC
Badros 2002	–	–	Melphalan 100 mg/m ² (bei Geschwisterspendern) <u>oder</u> meist TBI-basiert Melphalan 100 mg/m ² + 250 cGy TBI + Fludarabin 60 mg/m ² (bei nicht verwandten Spendern)		–	–
Crawley 2007	–	–	Fludarabin + TBI: 20,9 % <u>oder</u> (TBI: Mediane Dosis 2.0 (1,8 – 2,0) Gy ^a) <u>oder</u> Fludarabin + Melphalan: 39,4 % <u>oder</u> Fludarabin + Busulfan: 25,5 % Andere: 14,1 % T-Zell-Depletion: ≥ 60 %	Melphalan + TBI: 36,7 % <u>oder</u> (TBI: Mediane Dosis 12 (8–14,4) Gy) <u>oder</u> Cyclophosphamid + TBI: 48 % ^b <u>oder</u> Busulfan + Cyclophosphamid: 8,7 % <u>oder</u> Andere: 6,6 % T-Zell-Depletion: 49 %	–	–
Shaw 2003	–	–	Fludarabin + Melphalan + CAMPATH: 89 % <u>oder</u> Busulfan + Melphalan + CAMPATH: 4 % <u>oder</u> TBI + Campath: 4 % <u>oder</u> TBI + Fludarabin: 4 %	TBI + Cyclophosphamid <u>oder</u> TBI + Melphalan: – ohne Campath: 18 % – mit Campath: 76 % – unbekannt: 6 %	–	–
<p>a: 11 Fälle konnten nicht beurteilt werden. b: Angaben zwischen Tabelle (48 %) und Text (49 %) widersprüchlich –: nicht genannt; Allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; (c)Gy: (hundertstel) Gray; TBI: Ganzkörperbestrahlung Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>						

Tabelle 31: Wesentliche Therapiekomponenten: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie (Tabelle 18 IQWiG-Rapid Report)

Studie	Induktions- therapie		Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	allo- RIC	allo-MAC allo-RIC		allo-MAC	allo-RIC	allo-MAC
Bensinger 2012	mindestens ein vorausgegangener Zyklus konventioneller Chemotherapie	2 Gy TBI (47,8 %) <u>oder</u> Fludarabine + 2 Gy TBI (40,3 %) <u>oder</u> Melphalan 100 mg/m + Fludarabin + 2 Gy TBI (10,5 %) <u>oder</u> CY + Fludarabin + 2 Gy TBI (1,5 %)		CY + 12 Gy TBI (11,1 %) <u>oder</u> BU + CY + 9 Gy TBI (modifiziert) (30,6 %) <u>oder</u> BU + 9–12 Gy TBI (modifiziert) (5,6 %) <u>oder</u> BU + CY (47,9 %) <u>oder</u> andere ^a (4,9 %)	keine	keine
<p>a: Hierunter werden folgende Konditionierungstherapien zusammengefasst: Holmium + Fludarabin + 2 Gy TBI, Melphalan + 12 Gy TBI, BEAM, DMM + Etoposid + 10 Gy TBI. allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; BEAM: Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; BU: Busulfan; CY: Cyclophosphamid; DMM: Dimethylmyleran; Gy: Gray; TBI: Ganzkörperbestrahlung Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>						

Gesamtüberleben

Die folgende Tabelle des IQWiG gibt einen Überblick über das in den 3 eingeschlossenen Studien dargestellte Gesamtüberleben.

Tabelle 32: Gesamtüberleben (Tabelle 54 IQWiG-Bericht)

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung (Monate) I / K	Mediane Überlebenszeit (Monate) I / K [95%-KI]	Hazard Ratio; Log-Rank-Test HR, p-Wert [95%-KI]	Überlebensraten nach Jahren I / K, % (p-Wert)		
					1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Badros 2002	–	6 ^a	–	0,35; 0,007 ^b	71 / 45 (0,09 ^c)	–	–
Crawley 2007	Transplantation	23 / 36	22 / n. e. ^d	n. s.	62 / 63	50 / 55	38 / 51
Shaw 2003	–	16 / 18	15–31 ^e / 4	0,070 [0,008; 0,656]; 0,020 ^f	61 / 28	50 / 28	38 / 14

a: für beide Gruppen
b: Cox Proportional Hazard Model, Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Kurve: p-Wert = 0,09
c: p-Wert vermutlich aus Log-Rank Test
d: mediane Überlebenszeit für beide Gruppen zusammen: 29 [22;36]
e: Plateaubildung bei 15–31 Monaten
f: Cox Proportional Hazard Model, Log-Rank-Test der Kaplan-Meier-Kurve: p-Wert = 0,039
–: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Intensität); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; n. s: nicht signifikant
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

Tabelle 33: Gesamtüberleben (Tabelle 21 IQWiG-Rapid Report)

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung der Überlebenden (Jahre)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Hazard Ratio; statistischer Signifikanztest	Überlebensraten nach Jahren I / K, % (p-Wert)	
		I / K	I / K [95 %-KI]	HR [95 %-KI], p-Wert	10 Jahre	15 Jahre
Bensinger 2012	–	7,1 ^a / 15,1 ^a	48 / 2	0,4 ^b [0,3; 0,6], < 0,001 ^c	39 ^d / –	– / 11 ^e

a: Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung lebten von 144 allo-MAC-Patienten noch 14 mit einer medianen Nachbeobachtung von 15,1 Jahren; von den 134 allo-RIC-Patienten lebten nach einer medianen Nachbeobachtung von 7,1 Jahren noch 56 Patienten.
b: Cox-Regression, adjustiert für Patienten- und Spenderfaktoren
c: verwendetes Testverfahren im Rahmen des Cox-Modells nicht spezifiziert
d: Kaplan-Meier-Schätzung; im Diskussionsteil wurden die Überlebensraten nach 10 Jahren – zensiert für Rezidive – mit 35 % / 15 % berichtet
e: Kaplan-Meier-Schätzung
–: nicht genannt
I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung); KI: Konfidenzintervall
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus einer Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

Für das Gesamtüberleben ergab sich kein einheitliches Bild. Bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben wiesen drei Studien in die selbe Richtung. In der zum Teil relativ kurzen Nachbeobachtungsperiode fand sich bei Badros 2002, Shaw 2003 und Bensinger 2012 ein signifikanter Effekt zugunsten der Allo-RIC vs. Allo-MAC. In der Studie Crawley 2007 gab es einen statistisch nicht signifikanten Effekt zu Gunsten der Allo-MAC-Gruppe. Bedingt durch das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studien lässt sich aber aus diesen heterogenen Ergebnissen kein Beleg für oder Hinweis auf einen Zusatznutzen der Allo-RIC-Gruppe ableiten.

Progressionsfreies Überleben

Eine Übersicht zu diesem Endpunkt zeigt folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 34: Progressionsfreies Überleben (Tabelle 55 IQWiG-Bericht)

Studie	Operationalisierung der Zielgröße	Mediane Nach- beobachtung (Monate) I / K	PFS				
			Überlebensraten nach Jahren, I / K (%)			Mediane Überlebenszeit (Monate) I / K	Log-Rank- Test p-Wert
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre		
Badros 2002	–	6 ^a	–	–	–	–	–
Crawley 2007	PFS: Zeit von Transplantation bis Progression ^b / Tod jeder Ursache oder letztes Follow-up	23 / 36	–	–	19 / 35	–	0,001 ^c
Shaw 2003	–	15 / 18 ^d	44 / 18	33 / 12	–	–	0,01

a: für beide Gruppen
b: Definition entsprechend den EBMT-Kriterien von 1998
c: Unadjustiertes Ergebnis; nach Adjustierung (Cox Proportional Hazard Model) ist das Ergebnis nicht mehr signifikant verschieden zwischen den Gruppen.
d: mediane Beobachtungszeit für die Zielgröße Gesamtüberleben
–: nicht genannt; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; HR: Hazard ratio; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); PFS: progressionsfreies Überleben
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

In 2 Studien erwiesen sich die Unterschiede im progressionsfreien Überleben als statistisch signifikant. In Crawley 2007 war das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren in der Allo-RIC-Gruppe (19 %) statistisch signifikant schlechter als in der Allo-MAC-Gruppe (35 %). Bei Shaw 2003 waren die Ergebnisse in der Allo-RIC-Gruppe dagegen konsistent nach 2 und 3 Jahren besser als in der Allo-MAC-Gruppe. Bei Bensingler fehlt eine Auswertung für diesen Endpunkt. Aufgrund fehlender Informationen zur Operationalisierung der Zielgröße und der insgesamt widersprüchlichen Ergebnisse ergab sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Zielgröße progressionsfreies Überleben.

Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben wurden nicht berichtet.

Therapiebezogene Mortalität

In den Publikationen fanden sich Angaben zur therapiebezogenen Mortalität.

Tabelle 35: Therapiebezogene Mortalität (Tabelle 56 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgröße	Therapiebezogene Todesfälle N (%)
		I / K [95%-KI]; p-Wert
Badros 2002	100 Tage nach Transplantation	3 (10) / 27 (29); 0,03 ^a
Crawley 2007	Nicht rezidivbezogene Mortalität: Tod jeder Ursache nach Transplantation, ohne vorherige Krankheitsprogression oder Rezidiv	<u>2 Jahre</u> : (24 [19; 29]) / (37 [31; 45]); 0,002 ^b HR = 0,53 [0,36; 0,81]; 0,003 ^c
Shaw 2003	100 Tage nach Transplantation	5 (18) / 9 (53); 0,014 ^d
	<u>1 Jahr</u> nach Transplantation	8 (35) / 11 (69); –
a: Fisher´s exakter Test b: Gray-Test c: Effektrichtung des HR angepasst d: Chi-Quadrat-Test, adjustiert (binäre logistische Regression) ist der Effekt nicht mehr signifikant (p-Wert = 0,82). –: nicht genannt; HR: Hazard Ratio; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Intensität); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); KI: Konfidenzintervall		

Tabelle 36: Therapiebezogene Mortalität (Tabelle 22 IQWiG-Rapid Report)

Studie	Definition des Endpunkts	Therapiebezogene Todesfälle n (%)
		I / K [95%-KI]; p-Wert
Bensinger 2012	TRM ^a	2 Jahre: (18) / (55) HR = 0,22 ^b [0,1; 0,4], < 0,001 ^c
a: Der Endpunkt wurde innerhalb der Publikation nicht definiert. Sowohl die TRM als auch die NRM fand Verwendung. b: Cox-Regression, adjustiert für Patienten- und Spenderfaktoren c: verwendetes Testverfahren im Rahmen des Cox-Modells nicht spezifiziert HR: Hazard Ratio; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung); K: Kontrolle (allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung); KI: Konfidenzintervall; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; TRM: therapiebezogene Mortalität		

Die therapiebezogene Mortalität war in 3 Studien in der Allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant geringer als in der Allo-MAC-Gruppe. Bei Crawley 2007 wurde die nicht rezidivbezogene Mortalität (NRM) untersucht, die in der Allo-RIC-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant geringer war als in der Allo-MAC-Gruppe.

Obgleich die Zielgröße in 1 von 4 Studien unterschiedlich definiert worden war, zeigte das Gesamtergebnis einen homogenen Vorteil zugunsten der Allo-RIC, der in allen Studien statistisch signifikant ausfiel. Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials konnte das IQWiG aber keinen Hinweis auf einen geringeren Schaden der Allo-RIC-Behandlung ableiten.

Unerwünschte Ereignisse

Nur bei Crawley 2007 wurden vergleichende Angaben zur GvHD gemacht, die definiert wurden als Reaktion innerhalb 100 Tagen nach Transplantation. Es fand sich eine akute Grad-II–IV-GvHD von 35,5 % vs. 45,9 % (p < 0,02) zugunsten der Allo-RIC. Eine chronische GvHD fand sich in 27 % (limited) bzw. 22 % (extensive) der Patienten und Patientinnen, die 100 Tage überlebten. Die Autoren berichten, dass es keinen Unterschied diesbezüglich zwischen den Gruppen gegeben hätte.

Die Studie von Bensinger zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Allo-RIC-Gruppe für die Inzidenz akuter GvHD Grad III – IV, die Rate tödlicher Infektionen, die Rate idiopathischer Pneumonien und die Inzidenz von Multiorganversagen. Tödlich verlaufende chronische GvHD war allerdings in der Allo-RIC-Gruppe signifikant häufiger.

Sekundärneoplasien wurden in keiner Studie berichtet.

Therapieansprechen

Die Ergebnisse zum Therapieansprechen wurden vom IQWiG nur ergänzend dargestellt und flossen nicht in die Nutzenbewertung ein.

Tabelle 37: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen (Tabelle 57 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgrößen	CR / nCR	PR
			I / K, % [95%-KI] (p-Wert)
Badros 2002	vergleichbar EBMT-1998-Kriterien	–	–
Crawley 2007	EBMT-1998-Kriterien	33,6 / 53,4 (< 0,001) ^a	46,6 / 38 (< 0,001) ^a
Shaw 2003	EBMT-1998-Kriterien	–	–
a: Gray Test b: Effektrichtung des HR angepasst c: Log-Rank-Test; es wurden nur die 31 von 45 Patienten ausgewertet, die 100 Tage überlebt hatten. –: nicht genannt; Allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; CR: komplette Remission; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission			

Aus 2 Studien waren vergleichende Angaben zum Therapieansprechen zu entnehmen. Die Studie Crawley 2007 zeigte für die Zielgrößen komplette / nahezu komplette Remission und partielle Remission einen jeweils statistisch signifikanten Nachteil der Allo-RIC-Gruppe. Für die Bensinger-Studie fehlt eine Auswertung zum Ansprechen.

Subgruppenanalysen

In allen 3 Studien wurden zwar multivariate Auswertungen berichtet; aber keine der Analysen untersuchte die Interaktion prognostischer Variablen mit dem Therapieeffekt Allo-RIC versus Allo-MAC. Eine solche Auswertung fehlt auch für die Bensinger-Studie.

Zusammenfassung

Eine Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotential auf Endpunktebenen liefert folgende Tabelle des IQWiG:

Tabelle 38: Übersicht der Effekte und des Verzerrungspotenzials nach Endpunkten (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus myeloablative Konditionierung) (Tabelle 25 Rapid Report)

Studie	Studien-design	Verzerrungs-potenzial	Gesamt-überleben	TRM	NRM	Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			HRQoL
						Sekundär-neoplasien	GvHD	Infektionen	
<i>Badros 2002</i>	<i>non-CCT</i>	<i>hoch</i>	↑	↑	–	–	–	–	–
<i>Bensinger 2012</i>	<i>non-CCT</i>	<i>hoch</i>	↑		↑ ^a	–	↑ ^b	↑ ^c ↓ ^d	–
<i>Crawley 2007</i>	<i>non-CCT</i>	<i>hoch</i>	↔	–	↑	–	↑ ^b	–	–
<i>Shaw 2003</i>	<i>non-CCT</i>	<i>hoch</i>	↑	↑	–	–	–	–	–
Gesamtaussage			↔	↔	↔	–	↔	↔	–

a: therapiebezogene Mortalität wurde innerhalb der Publikation nicht definiert, sowohl TRM als auch NRM fand Verwendung
 b: für akute GvHD
 c: tödlich verlaufende Infektionen und weitere unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge (multiples Organversagen, IPS, tödlich verlaufende akute GvHD)
 d: tödlich verlaufende chronische GvHD

Studienaussage:

↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention (allo-RIC) und Kontrolle (allo-MAC)

↑ : statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (allo-RIC)

↓: statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Intervention (allo-RIC)

Gesamtaussage:

↔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Intervention (allo-RIC)

–: nicht genannt

allo-MAC: allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung; allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; CCT: controlled clinical trial (kontrollierte klinische Studie); GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IPS: idiopathisches Pneumoniesyndrom; non-CCT: vergleichende Studie unterhalb des Evidenzniveaus eines CCT; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; TRM: therapiebezogene Mortalität

Anmerkung: Studien, die im Abschlussbericht N05-03C identifiziert und bearbeitet wurden, sind *kursiv* gesetzt.

Das IQWiG fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen (IQWiG-Rapid Report, Seite 38):

„Gesamtbewertung der Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung

Die folgende Zusammenfassung der Ergebnisse bezieht sich auf 3 Studien (Badros 2002, Crawley 2007, Shaw 2003), die bereits im Abschlussbericht N05-03C bewertet wurden, und die Studie Bensinger 2012, die Gegenstand dieses Rapid Reports war. Alle Publikationen, die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden, sind Abschnitt 8.8 zu entnehmen. Eine Übersicht über die gefundenen Nutzen- und Schadensaspekte zeigt Tabelle 25.

Studienlage

Für die Fragestellung dieses Kapitels wurden 4 non-CCT eingeschlossen (Badros 2002, Bensinger 2012, Crawley 2007, Shaw 2003), wobei es sich bei einer Studie um eine prospektive Studie mit historischer Kontrolle, bei 2 Studien um retrospektive Registerauswertungen und bei einer Studie um eine retrospektive Auswertung mit zeitlich versetzten Gruppen handelte. Die Studien wurden in einem Zeitfenster zwischen 1975 und 2011 durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer variierte zwischen 6 Monate und 15 Jahre. In allen Studien wurden die Endpunkte Gesamtüberleben, therapiebezogene Mortalität und GvHD berichtet. Die Bensinger-2012-Studie lieferte zudem Daten zu tödlich verlaufenden Infektionen und anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle 4 Studien als hoch bewertet. Zu dieser Bewertung führte bei allen Studien bereits allein das Studiendesign (non-CCT), aufgrund dessen beispielsweise mögliche Selektionsmechanismen nicht einschätzbar waren. Darüber hinaus gab es bei allen Studien sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene weitere Aspekte, die zu einer Einschätzung des Verzerrungspotenzials als hoch führten.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Aufgrund von Unklarheiten in 3 von 4 Studien in Bezug auf den Beginn der Nachbeobachtung und / oder der unterschiedlichen oder nicht genannten Operationalisierung der Endpunkte in den Studien erschien es nicht sinnvoll, die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten metaanalytisch zusammenzufassen.

Gesamtüberleben

Insgesamt ergab sich zu dieser Fragestellung kein einheitliches Bild hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Crawley 2007 fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, sondern lediglich einen leichten numerischen Nachteil für die allo-RIC-Gruppe. Die 3 anderen Studien zeigten ein statistisch signifikantes Hazard Ratio zugunsten der allogenen SZT mit dosisreduzierter Konditionierung (Badros 2002: HR = 0,35, p-Wert = 0,007; Bensinger 2012: HR = 0,4, 95 %-KI [0,3; 0,6], p-Wert < 0,001; Shaw 2003: HR = 0,070, 95 %-KI [0,008; 0,656], p-Wert = 0,020). Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden geringen qualitativen Ergebnis-sicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil der therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien in der allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant niedriger als in der allo-MAC-Gruppe. Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden ge-

ringen qualitativen Ergebnissicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Tödlich verlaufende Infektionen und weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden lediglich in der Bensinger-2012-Studie berichtet. Mit Ausnahme der tödlich verlaufenden chronischen GvHD, die in der allo-RIC-Gruppe statistisch signifikant häufiger vorkam als in der allo-MAC-Gruppe, traten alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie tödlich verlaufende Infektionen, multiples Organversagen, idiopathisches Pneumoniesyndrom und tödlich verlaufende akute GvHD in der allo-MAC-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf. Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden geringen qualitativen Ergebnissicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden. Insbesondere der zeitliche Versatz der beiden Gruppen ließ keine Ableitung eines Anhaltspunktes zu. Nahezu alle Transplantationen mit myeloablativer Konditionierung fanden bis 2000 statt, während die dosisreduzierte Konditionierung seit 1998 Anwendung fand.

Vergleichende Angaben zur GvHD wurden in 2 der 4 Studien gemacht (Bensinger 2012, Crawley 2007). Die akute GvHD unterschied sich in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten der allo-RIC-Gruppe. Die chronische GvHD differierte statistisch nicht signifikant zwischen den Gruppen. Aufgrund des Studiendesigns, des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials und der daraus resultierenden geringen qualitativen Ergebnissicherheit fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.

B-3.1.9 Allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation

Zu der Fragestellung allogene SZT mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe SZT lagen im Abschlussbericht N05-03C und im Arbeitspapier GA11-01 zusammen 5 Studien vor. In der Update-Recherche für den Rapid Report wurde zu dieser Fragestellung zusätzlich eine für die Nutzenbewertung relevante neue Studie gefunden, die bereits zum Zeitpunkt des Abschlussberichts bekannt, aber noch nicht im Volltext publiziert war (HOVON 50/54). Außerdem wurde für den Rapid Report vom IQWiG eine neue Publikation (Gahrton 2013) zu der im Abschlussbericht N05-03C eingeschlossenen Studie Björkstrand 2011 mit neuen Studienergebnissen nach einer maximalen Beobachtungsdauer von 10 Jahren (Median 96 Monate) identifiziert. Die grundlegenden Charakteristika des Studiendesigns und der Studienpopulation haben sich gegenüber dem Abschlussbericht N05-03C nicht verändert.

4 Studien verglichen jeweils eine sogenannte Hybridtransplantation, bestehend aus einer allogenen SZT mit dosisreduzierter Konditionierung nach einmaliger autologer SZT (Auto-Allo-RIC-Gruppe), mit einer zweimaligen autologen SZT (Auto-Auto-Gruppe). In 1 Studie (Björkstrand 2011) konnte die autologe SZT im Vergleichsarm einfach oder zweifach durchgeführt werden. In der HOVON-50/54-Studie war im Kontrollarm eine einfache autologe SZT vorgesehen, es ist aber nicht ausgeschlossen, dass auch sehr wenige Patienten zwei autologe SZT erhielten. Das mittlere Alter war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und lag zwischen 51 und 55 Jahren in der Auto-Allo-RIC-Gruppe und zwischen 54 und 58 Jahren in der Auto(-Auto)-Gruppe. Laut IQWiG wurden nur die Studien Bruno 2007 und

Björkstrand 2011 den Anforderungen an eine genetische Randomisierung gerecht. Bei der HOVON-50/54-Studie konnte dies nicht mit Sicherheit angenommen werden, da es sich um eine retrospektive Auswertung handelte.

Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für 2 Studien insgesamt als niedrig (Björkstrand 2011, Bruno 2007) und für 4 Studien als hoch bewertet (BMT CTN 0102, Garban 2006, Rosinol 2008, HOVON-50/54). Bei Björkstrand 2011 wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamt- und progressionsfreies Überleben als hoch eingeschätzt, bei Bruno 2007 für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Eine metaanalytische Aggregation zum Vergleich der Endpunktergebnisse wurde als nicht sinnvoll erachtet.

Der eingeschlossene Studienpool zu dieser Fragestellung umfasst also insgesamt 6 prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien. Eine Übersicht wesentlicher Charakteristika vermitteln die folgenden Tabellen des IQWiG:

Tabelle 39: Übersicht wesentlicher Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Tabelle 59 IQWiG-Bericht, *aktualisiert mit Daten aus Tabelle 26 IQWiG Rapid Report*)

Studie	Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer	Relevante Zielgrößen
				Monate (Spanne)	<u>Primärer Endpunkt</u>
Björkstrand 2011 ^a	neu diagnostizierte Patienten (Stadium I–III) mit stabiler Erkrankung, PR, CR nach Induktionstherapie	CCT (23 Zentren)	Europa 2001–2005	96 (47 – 127) ^c ; ab 1. Stammzelltransplantation	OS, <u>PFS</u> , NRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
Bruno 2007	neu diagnostizierte Patienten (Stadium II–III)	CCT (5 Zentren)	Italien 1998–2004	85 (30–128+)	<u>OS, EFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen</u>
Garban 2006 ^b	neu diagnostizierte Patienten (Stadium I–III)	CCT (48 Zentren)	Frankreich 2000–2004 ^b	56	OS, EFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
Rosinol 2008	neu diagnostizierte Patienten mit fehlender CR / nCR nach 1. autologer Transplantation	CCT (multizentrisch, Anzahl Zentren n. g.)	Spanien 1999–2004	62; ab der 2. Stammzelltransplantation	OS, EFS, PFS, TRM, akute GvHD, chronische GvHD, Therapieansprechen
<p>a: Autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt. b: Studienabbruch September 2004 wegen fehlender Effekte bzgl. primärer und sekundärer Endpunkte c: gemäß <i>Studien-Update, Gharton 2013</i></p> <p>–: nicht genannt; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4; CR: komplette Remission; EFS: ereignisfreies Überleben; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; nCR: nahezu komplette Remission; n. g.: nicht genannt; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität ; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PR: partielle Remission; TRM: therapiebezogene Mortalität</p>					

Tabelle 40: Übersicht wesentlicher Charakteristika der BMT CTN 0102-Studie (Tabelle 4 IQWiG-Arbeitspapier)

Population	Studiendesign	Ort und Zeitraum der Durchführung	Mediane Beobachtungsdauer Monate (IQR)	Relevante Zielgrößen <u>Primärer Endpunkt</u>
Patienten ohne Krankheitsprogress nach initialer antimyeloischer Therapie	CCT (37 Zentren)	USA 2003–2007	40 (38-43)	OS, <u>PFS</u> , TRM, akute GvHD, chronische GvHD, HRQoL, Therapieansprechen
CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IQR: Interquartilsabstand; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TRM: therapiebezogene Mortalität				

Tabelle 41: Übersicht wesentlicher Charakteristika der HOVON 50/54-Studie (Auszug aus Tabelle 26 IQWiG-Rapid Report)

Stu- die	Population	Studiende- sign	Ort und Zeit- raum der Durch- führung	Mediane Beobachtungs- dauer Monate (Spanne)	Relevante Endpunkte <u>Primärer Endpunkt</u>
HO- VON 50/54	neu diagnostizier- te Patienten (Stadi- um II–III) (18–65 Jahre)	CCT (31 Zentren ^c)	Niederlande 2003–2011	77 (56–96) nach auto-SZT	<u>OS</u> nach auto-SZT, NRM, UE: akute GvHD und chro- nische GvHD
c: Die Patienten wurden in 31 Zentren eingeschlossen; 25 dieser Zentren überwiesen ihre Patienten für die allogene Stammzelltransplantation an 6 Zentren für allogene Stammzelltransplantationen. auto: autolog; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts; CR: komplette Remission; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung; NRM: nicht rezidivbezogene Mortalität; OS: Gesamtüberleben; PR: partielle Remission; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis					

Die wesentlichen Therapiekomponenten sind in folgenden Tabellen dargestellt:

Tabelle 42: Wesentliche Therapiekomponenten der eingeschlossenen Studien: Induktions-, Konditionierungs-, Erhaltungstherapie (Tabelle 63 IQWiG-Bericht)

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie	
	Auto-Allo-RIC und Auto-Auto	Auto-Allo-RIC	Auto-Auto	Auto-Allo-RIC	Auto-Auto
Björkstrand 2011	VAD: 73 % Auto-Allo-RIC 67 % (Auto-)Auto	1. Auto: Melphalan 200 mg/m ² 2. Allo-RIC: Fludarabin 90 mg/m ² + TBI 2 Gy	1./2.) Auto: Melphalan 200 mg/m ² ^a	–	–
Bruno 2007	VAD: 2–3 Zyklen	1. Auto: Melphalan 200 mg/m ² 2. Allo-RIC: TBI 2 Gy + Donorlymphozyten	1./2. Auto: Melphalan 140–200 mg/m ² <u>oder</u> Melphalan 100 mg/m ²	–	–
Garban 2006	VAD: 3–4 Zyklen	1. Auto: Melphalan 200 mg/m ² 2. Allo-RIC: Busulfan 4 mg/kg + Fludarabin 125 mg/m ² + ATG 12,5 mg/kg + Donorlymphozyten	1. Auto: Melphalan 200 mg/m ² 2. Auto: Melphalan 220 mg/m ² + Dexamethason 40 mg für 4 Tage +/- anti-IL-6 monoklonaler Antikörper	–	keine
Rosinol 2008	VBAD/VBMCP (mehrere Zyklen)	1. Auto: 6 Zyklen VBAD/VBMCP 2. Allo-RIC: Fludarabin 125 mg/m ² + Melphalan 140 mg/m ²	1. Auto: 6 Zyklen VBAD/VBMCP 2. Auto: CVB <u>oder</u> Melphalan 200 mg/m ²	–	–
a: Autologe Stammzelltransplantation im Vergleichsarm wurde fakultativ einfach oder zweifach durchgeführt. –: nicht genannt: Auto-Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; Auto-Auto: 2-fache autologe Stammzelltransplantation; ATG: Antithymozytenglobulin; CVB: Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU; Gy: Gray; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VBAD: Vincristin, Carmustin (BCNU), Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason; VBMCP: Vincristin, Carmustin (BCNU), Melphalan, Cyclophosphamid, Prednison					

Tabelle 43: Wesentliche Therapiekomponenten der BMT CTN 0102-Studie (Tabelle 7 IQWiG-Arbeitspapier)

Induktionstherapie	Konditionierungstherapie	Erhaltungstherapie	
Auto-Allo-RIC und Auto-Auto	Auto-Allo-RIC	Auto-Auto	Auto-Allo-RIC Auto-Auto
≥ 3 Zyklen einer systemischen antimyeloischen Therapie (nicht näher definiert)	1. Auto: Melphalan 200 mg/m ² 2. Allo-RIC: TBI 200 cGy	1. / 2. Auto: Melphalan 200 mg/m ²	keine 1 Jahr: Thalidomid (200 mg/Tag) + Dexamethason (160 mg/Monat) oder Nachbeobachtung
Auto-Allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; Auto-Auto: 2-fache autologe Stammzelltransplantation; Gy: Gray; TBI: Ganzkörperbestrahlung			

Tabelle 44: Wesentliche Therapiekomponenten der HOVON-50/54-Studie (Auszug aus Tabelle 29 IQWiG Rapid Report)

Studie	Induktionstherapie	Konditionierungstherapie		Erhaltungstherapie
	auto-allo-RIC und auto-Erhaltung	auto-allo-RIC	auto-Erhaltung	auto-allo-RIC auto-Erhaltung
HOVON 50/54	VAD: 55 % auto-allo-RIC-Gruppe 42 % auto-Erhaltungs-Gruppe (mit VAD: 3 Zyklen) <u>oder</u> TAD / Thalidomid: 45 % auto-allo-RIC-Gruppe 58 % auto-Erhaltungs-Gruppe (mit Thalidomid: 200–400 mg/Tag)	1. (2.) auto: Melphalan 200 mg/m ² ^b 2. allo-RIC: TBI 2 Gy	1. (2.) auto: Melphalan 200 mg/m ² ^b	VAD-Gruppe: IFN-α (3x 10 ⁶ IU 3x/Woche) TAD-Gruppe: 50 mg Thalidomid/Tag
<p>b: Die autologe Stammzelltransplantation wurde gemäß der HOVON-50-Studie [31] einfach oder, sehr selten, zweifach durchgeführt; es ist unklar, ob Patienten des in diesem Rapid Report eingeschlossenen Kollektivs eine zweite auto-SZT erhalten haben.</p> <p>–: nicht genannt</p> <p>allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung; auto: autologe Stammzelltransplantation; auto-allo-RIC: allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Stammzelltransplantation; auto-Erhaltung: autologe Stammzelltransplantation mit anschließender Erhaltungstherapie; Gy: Gray; HDM: Hochdosis-Melphalan; IFN: Interferon; TAD: Thalidomid, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason; TBI: Ganzkörperbestrahlung; VAD: Vincristin, Adriamycin (Doxorubicin), Dexamethason</p>				

Gesamtüberleben

Die folgenden Tabellen des IQWiG geben einen Überblick über das in den 5 eingeschlossenen Studien dargestellte Gesamtüberleben.

Tabelle 45: Übersicht zu den Ergebnissen der Zielgröße Gesamtüberleben (Tabelle 17 IQWiG-Arbeitspapier)
(allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation)

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbe-	Mediane Über-	Log-	Cox-Modell	Überlebensraten nach Jahren,				
		obachtung (Monate)	lebenszeit (Monate)	Rank- Test		I / K, %	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
		I / K	I / K	p-Wert	HR, p-Wert [95%-KI]					
Björkstrand 2011	1. Transplantation	Gesamt: 61	84 / 72	–	–; 0,047 ^a [–]	91 / 93	78 / 84	72 / 68	67 / 62	65 / 58 ^b
Bruno 2007	Diagnose	Gesamt: 85	n. e. / 51	–	0,5; 0,001 [0,3; 0,8]	99 / 94	90 / 81	81 / 69	74 / 54	62 / 45
Garban 2006	Therapiebeginn	Gesamt: 56	34 / 48	0,07	–	86 / 89 ^c	60 / 71 ^c	48 / 60 ^c	37 / 50 ^c	34 / 42 ^{cd}
Rosinol 2008 ^d	2. Transplantation	Gesamt: 62	58 / n. e.	0,9	–	84 / 90	75 / 72	72 / 65	65 / 65	61, 8 / 60 ^e
BMT CTN 0102 Standardrisiko	1. Transplantation	Gesamt: 40	n. e. / n. e.	–	–	91 / 95 ^f	85 / 89 ^g	77 / 80 ^h	–	–
BMT CTN 0102 Hochrisiko			n. e. / 41	–	–	68 / 88	61 / 79	59 / 67 ⁱ	–	–

a: „Landmark-Log-Rank-Test“ ab einem Zeitpunkt von 36 Monaten
b: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [56; 74], (Auto-)Auto – 95 %-KI [52; 65]; selbst berechneter p-Wert entsprechend der bei Björkstrand 2011 angegebenen Methodik [10]: 0,239
c: Schätzer für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24 / 28 Monaten (I / K). Der Wert für die Nachbeobachtung der Auto-Allo-RIC-Gruppe wurde nur für die Subpopulation angegeben, die nach Protokoll behandelt wurde.
d: Angaben beziehen sich auf die Per-Protokoll-Population.
e: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [40,6; 82], (Auto-)Auto – 95 %-KI [48,3; 73]
f: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [87; 95], Auto-Auto – 95 %-KI [93; 97], p = 0,085 (Gray-Test)
g: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [80; 91], Auto-Auto – 95 %-KI [86; 92], p = 0,176 (Gray-Test)
h: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [72; 84], Auto-Auto – 95 %-KI [77; 84], p = 0,191 (Gray-Test)
i: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [45; 78], Auto-Auto – 95 %-KI [54; 82], p = 0,460 (Gray-Test)
–: nicht genannt; HR: Hazard ratio; I: Prüflintervention = Auto-Allo-RIC (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle = Auto(-Auto) ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

Tabelle 46: Übersicht zu den Ergebnissen der Zielgröße Gesamtüberleben der Björkstrand-Studie (Langzeitauswertung) und der HOVON-50/54-Studie (Tabelle 32 IQWiG Rapid Report)

Studie	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung	Mediane Überlebenszeit	Log-Rank-Test	Cox-Modell	Überlebensraten n. Jahren		
		(Monate)	(Monate)			HR [95 %-KI], p-Wert	5 Jahre	6 Jahre
		I / K	I / K	p-Wert		I / K, %		
Björkstrand 2011	1. Transplantation	gesamt: 96 ^a	96 ^a / 73 ^a	–	–	64 ^a / 57 ^a		49 ^a / 36 ^a
						p-Wert = 0,204 ^b		p-Wert = 0,03 ^b
HOVON 50/54	1. Transplantation	gesamt: 77	n. e. / 78	0,68 ^c	1,07 [0,75; 1,52], 0,72 ^d		55 / 55	

a: geschätzt aus Überlebenszeitkurven mit Cloglog-Transformation zum Zeitpunkt 5 bzw. 8 Jahre; gemäß Studien-Update (Gahrton 2013)
b: Chi²-Test auf Gleichheit der Überlebenszeitkurven mit Cloglog-Transformation zum Zeitpunkt 5 bzw. 8 Jahre
c: nach Behandlungsarm stratifizierter Log-Rank-Test
d: Log-Likelihood-Ratio-Test, adjustiert für Behandlungsarm
–: nicht genannt
HR: Hazard Ratio; I: Prüfintervention = auto-allo-RIC (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle = auto(-auto) ([zweifache] autologe Stammzelltransplantation [mit anschließender Erhaltungstherapie]);
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

Aufgrund von deutlichen Unterschieden im Beginn der Beobachtungszeit erschien es nicht sinnvoll, die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in einem Gesamtschätzer zusammenzufassen. Insgesamt ergab sich ein heterogenes Bild mit 2 signifikanten Ergebnissen zugunsten der Auto-Allo-Gruppe (Bruno 2007), (Björkstrand Langzeitauswertung nach 8 Jahren), 1 nicht signifikantem Ergebnis zugunsten der Auto-Auto-Gruppe (Garban 2006) und 2 nicht signifikantem Ergebnissen ohne erkennbaren Unterschied (Rosinol 2008) (HOVON 50/54).

Die im Arbeitspapier berücksichtigte BMT CTN 0102 Studie zeigte sowohl für Standardrisiko- als auch für Hochrisikopatienten und -patientinnen zu einem Zeitpunkt von 3 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben.

Insgesamt ließ sich für das Gesamtüberleben weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine der Behandlungsalternativen ableiten.

Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben

Eine Übersicht zu diesem Endpunkt zeigen folgende Tabellen des IQWiG:

Tabelle 47: Ereignisfreies / progressionsfreies Überleben (Tabelle 68 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgröße	EFS			PFS		
		Überlebens- rate nach Jahren	Medianes Überleben	Log-Rank- Test	Überlebens- rate nach Jahren	Medianes Überleben	Log-Rank- Test
		I / K, %	I / K, Monate	p-Wert	I / K, %	I / K, Monate	p-Wert
Björkstrand 2011	PFS: – Progression nach EBMT-Kriterien [16]	–	–	–	<u>5 Jahre:</u> 35 / 18 ^a	29 / 24	–
Bruno 2007	EFS ^b : Zeit von Diagnose bis Krankheitsprogression, Rezidiv oder Tod jeder Ursache	<u>5 Jahre:</u> 31 / 17	34 / 29	0,01 ^c	–	–	–
Garban 2006	EFS: Zeit von Therapiebeginn bis Progression, Rezidiv oder Tod Progression: 25 % Anstieg des Paraproteins nach 2 Zyklen der initialen Chemotherapie Rezidiv: Wiederauftreten des Paraproteins, KM- Infiltration oder beides (sofern CR), 50 % Anstieg des Paraproteins (bei Therapieansprechen) über Plateau in 2 Proben (4-wöchiger Abstand)	<u>4 Jahre:</u> 12 / 18 ^d	19 / 22	0,58	–	–	–
Rosinol 2008 ^e	EFS/PFS: – Rezidiv, Progression nach EBMT-Kriterien [16]	<u>5 Jahre:</u> 41 / 31 ^f	20 / 26	0,4	<u>5 Jahre:</u> 61 / 34,9 ^g	n. e. / 31	0,08
<p>a: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [27; 45], (Auto-)Auto – 95 %-KI [13; 24] (p = 0,001) b: Genauere Angaben zur Definition von Progression / Rezidiv wurden nicht berichtet. c: p-Wert aus dem Cox-Modell = 0,01 (HR = 0,63; 95 %-KI [0,4; 0,9]) d: Schätzer für eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24 / 28 Monaten (I / K) (Daten der Hauptpublikation [77]). e: Angaben beziehen sich auf die Per-Protokoll-Population. f: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [20,2; 62], (Auto-)Auto – 95 %-KI [19,4; 42,3] g: Auto-Allo-RIC – 95 %-KI [39,8; 82,2], (Auto-)Auto – 95 %-KI [22,6; 47,2] –: nicht genannt; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; EFS: ereignisfreies Überleben; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitet.</p>							

Tabelle 48: Progressionsfreies Überleben in der BMT CTN 0102 Studie (Tabelle 11 IQWiG-Arbeitspapier)

Patientenkollektiv	Definition der Zielgröße	Beginn Nachbeobachtung	Mediane Nachbeobachtung (Monate)	Mediane Überlebenszeit (Monate)	Log-Rank-Test p-Wert	Überlebensraten nach Jahren, I / K, % [95 % KI], p-Wert ^a		
			I / K	I / K		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Standardrisiko	Zeit von 1. Transplantation bis Progression, Rezidiv, Beginn einer antimyeloischen Therapie außerhalb des Studienprotokolls oder Tod (Rezidiv, Progression nach Kriterien der International Myeloma Working Group [7])	1. Transplantation	Gesamt: 40	29/ 33	p = 0,17 ^b	74 / 81	56 / 58	43 [36;51] / 46 [42;51] p = 0,671
Hochrisiko			Gesamt: 40	15 / 20	-	54 / 72	43 / 43	40 [27;60] / 33 [22;50] p = 0,743

–: nicht genannt; I: Prüflintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle (2-fache autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall
a: p-Wert des Gray-Tests
b: p-Wert aus dem Cox Proportional Hazards-Modell, HR = 1,17 (95 %-KI [94; 1,46]) (Auto-Allo-RIC vs. Auto-Auto)
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.

Ähnlich wie beim Gesamtüberleben fand 1 Studie (Bruno 2007) einen statistisch signifikanten Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe bezüglich des ereignisfreien Überlebens. In den 2 anderen Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial (Garban 2006, Rosinol 2008) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde von BMT CTN 0102, Björkstrand 2011 und Rosinol 2008 berichtet. Die Auto-Allo-RIC-Gruppe bei Rosinol 2008 schnitt (nicht statistisch signifikant) besser als die Auto-Auto-Gruppe ab (medianes PFS: nicht erreicht versus 31 Monate). In der Björkstrand 2011-Studie zeigte sich wie beim Gesamtüberleben in der frühen Nachbeobachtungsphase (bis zu 23 Monaten) ein numerischer Vorteil der (Auto-)Auto-Gruppe. Bei längerer Nachbeobachtungszeit war ein Vorteil für die Auto-Allo-RIC-Gruppe mit einem statistisch signifikanten Ergebnis für den Zeitpunkt von 60 Monaten zu beobachten. In der BMT CTN 0102-Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die HOVON-50/54-Studie ist im IQWiG Rapid Report des IQWiG keine Auswertung für den Endpunkt PFS enthalten.

Wie für die Zielgröße Gesamtüberleben ergab sich aus diesen Ergebnissen nur auf Basis des Ergebnisses der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt (Bruno 2007) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener SZT gegenüber einer (zweifachen) autologen SZT.

Therapiebezogene Mortalität

In den Publikationen fanden sich Angaben zur therapiebezogenen Mortalität.

Tabelle 49: Therapiebezogene Mortalität (Tabelle 69 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgröße	Transplantationsbezogene Todesfälle N (%), [95%-KI]	Alle therapiebezogenen Todesfälle N (%), [95%-KI]
Björkstrand 2011	NRM	–	<u>2-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (12), [7; 20] K: – (3), [2; 6] <u>5-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (16) K: – (4) p-Wert < 0,001 ^a
Bruno 2007	TRM: Tod nicht aufgrund von Myelomrezidiv oder nicht hämatologischen Karzinomen	I: 9 (16) ^b K: 1 (2)	<u>2-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: 6 (10) K: 1 (2) p-Wert = 0,09 ^a
Garban 2006	–	I: 5 (8) ^c K: 11 (5)	I: 10 (15) K: 11 (5)
Rosinol 2008	–	I: 4 (16) K: 4 (5) p-Wert = 0,09	–
<p>a: p-Wert des Gray-Tests b: weitere Angabe in Bruno 2010 [62]: I / K = 11 % / 2 % zum Zeitpunkt 2 Jahre c: 5 / 65 transplantationsbezogene Todesfälle ergeben 7,7 %, in der Publikation wurde 10,9 % angegeben –: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); NRM: Nicht rezidivbezogene Mortalität; TRM: therapiebedingte Mortalität Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden aus Publikationsdiagrammen abgelesen bzw. selbst berechnet.</p>			

Tabelle 50: Therapiebezogene Mortalität in der Studie BMT CTN 0102 (Tabelle 12 IQWiG-Arbeitspapier)

	Definition der Zielgröße	Therapiebezogene Todesfälle, I / K, % [95 % KI], p-Wert ^a
Patientenkollektiv		3-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)
Standardrisiko	–	11 [7; 16] / 4 [2; 5], p < 0,001 ^a
Hochrisiko	–	22 [8; 35] / 11 [2; 19], p = 0,311 ^a

a: p-Wert des Gray-Tests
 –: nicht genannt; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation); TRM: therapiebedingte Mortalität

Tabelle 51: Therapiebezogene Mortalität in der Björkstrand-Studie (Langzeitauswertung) und der Studie HOVO-50/54 (Tabelle 33 IQWiG Rapid Report)

Studie	Definition des Endpunkts	Transplantationsbezogene Todesfälle n (%), [95 %-KI]	Alle therapiebezogenen Todesfälle n (%), [95 %-KI]
Björkstrand 2011	NRM	–	<u>2-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (12), [7; 20] K: – (3), [2; 6] p-Wert < 0,001 ^b <u>3-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (13) ^a K: – (3) ^a p-Wert < 0,001 ^{a, b} <u>5-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (16) K: – (4) p-Wert < 0,001 ^c <u>8-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (18) ^a K: – (6) ^a
HOVON 50/54	NRM: Tod nicht aufgrund des Multiplen Myeloms oder nach vorheriger Progression oder Rezidiv	<u>Innerhalb von 12 Monaten</u> I: 11 (11 ^d) K: – <u>Innerhalb von 13 bis 53 Monaten</u> I: 6 (6 ^d) K: –	<u>6-Jahres-Rate (kumulative Inzidenz)</u> I: – (16) K: – (3) p-Wert < 0,001 ^c

a: gemäß Studien-Update (Gahrton 2013)
 b: Gray-Test
 c: p-Wert des nach dem Behandlungsarm stratifizierten Log-Rank-Tests
 d: prozentualer Anteil derjenigen Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben
 –: nicht genannt
 I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([zweifache] autologe Stammzelltransplantation [mit anschließender Erhaltungstherapie]); KI: Konfidenzintervall; NRM: nicht rezidivbezogene / myelomassoziierte Mortalität
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen wurden selbst berechnet.

Die transplantationsbedingten Todesfälle waren in der Auto-Allo-RIC-Gruppe tendenziell in allen ausgewerteten Studien höher (8–18 %) als in der Auto-Auto-Gruppe (2–6 %), wobei der Unterschied bei Rosinol 2008 und bei den Hochrisikopatienten der BMT CTN 0102-Studie zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant war. Eine metaanalytische Zusammenfassung wurde nicht vorgenommen, da eine präzise Definition der therapiebezogenen Mortalität und damit die Operationalisierung der Zielgröße der therapiebezogenen Todesfälle nur in einem Fall genannt worden war.

Unerwünschte Ereignisse

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet.

Ergebnisse zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad 3–5-Toxizitäten fanden sich nur in 1 Studie (BMT CTN 0102) für Standardrisikopatienten und -patientinnen, wobei der Anteil in der Auto-Allo-RIC-Gruppe um 5 % (Grad III) bzw. 6 % (Grad IV) verglichen mit der Auto-Auto-Gruppe erhöht war.

Ergebnisse zum Endpunkt Graft-versus-host-disease sind folgenden Tabellen zu entnehmen:

Tabelle 52: Akute / chronische GvHD (Tabelle 70 IQWiG-Bericht)

Studie	Akute GvHD II-IV N (%)	Extensive chronische GvHD N (%)
Björkstrand 2011	8 (9) (Grad III) ^a 2 (2) (Grad IV) ^a	21 (23) ^a
Bruno 2007 ^b	25 (43) ^{cd}	32 (58) ^e
Garban 2006	11 (24) ^f	15 (36) ^g
Rosinol 2008	7 (32) ^h	14 (66) ^h

a: bezogen auf 91 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten
b: akute GvHD median 40 Tage nach Allo-RIC; extensive chronische GvHD median 199 Tage nach Allo-RIC
c: bezogen auf 58 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten
d: Diskrepanz zu Giaccone et al. 2011 [68]: N = 23 von 58 Patienten (40%)
e: bezogen auf 55 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten
f: bezogen auf 46 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten
g: bezogen auf 42 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und ausgewertet werden konnten
h: bezogen auf 21 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und ausgewertet werden konnten
–: nicht genannt; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion
Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.

Tabelle 53: Akute / chronische GvHD in der Studie BMT CTN 0102 (Tabelle 13 IQWiG-Arbeitspapier)

Patientenkollektiv	Akute GvHD II-IV	Chronische GvHD
	Kumulative Inzidenz, % [95 % KI]	Kumulative Inzidenz, % [95 % KI]
Standardrisiko	100 Tage : 26 [19; 33] (Grad II-IV) 9 [4; 14] (Grad III-IV)	1 Jahr: 47 [39; 56] 2 Jahre: 54 [46; 63]
Hochrisiko	–	–
–: nicht genannt; GvHD: Spender-gegen-Wirt-Reaktion		

Tabelle 54: Akute / chronische GvHD in der Björstrand-Studie (Langzeitauswertung und der Studie HOVON 50/54 (Tabelle 34 IQWiG Rapid Report)

Studie	Akute GvHD II–IV n (%)	Chronische GvHD n (%)
Björstrand 2011	– (9) (Grad II) ^{a, b} 8 (9) (Grad III) ^b 2 (2) (Grad IV) ^b	– (31) (begrenzte GvHD) ^{a, b} – (23) (extensive GvHD) ^{a, b}
HOVON 50/54	31 (39) (Grad II) ^c 3 (4) (Grad III) ^c 4 (5) (Grad IV) ^c	7 (9) (begrenzte GvHD) ^c 44 (55) (extensive GvHD) ^c
<p>a: gemäß Studien-Update (Gahrton 2013) b: bezogen auf Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten; in der Originalpublikation wird dieser Personenkreis auf 91 beziffert, im Studien-Update auf 92 c: bezogen auf 80 Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten und bzgl. GvHD ausgewertet werden konnten –: nicht genannt GvHD: Spender-gegen-Wirt-Erkrankung Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>		

Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) und der chronischen GvHD (extensiv) in der Auto-Allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannweite von 11–48 % und 23–66 %. Dieser für die allogene SZT spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen SZT und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer Transplantation gewertet.

Therapieansprechen

Die Ergebnisse zum Therapieansprechen wurden nur ergänzend dargestellt und flossen nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG ein.

Tabelle 55: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen (Tabelle 71 IQWiG-Bericht)

Studie	Definition der Zielgrößen	CR / nCR	CR / vgPR I / K, % (p-Wert)	PR
Björkstrand 2011	EBMT-1998-Kriterien [16]	60 Monate: 51 / 54 (-)	–	43/50 (-)
Bruno 2007	<u>CR</u> : Abwesenheit von nachweisbarem monoklonalem Immunglobulin im Serum und wahrnehmbaren Leichtketten im Urin; fehlende sichtbare monoklonale Bande in der Immunfixation; weniger als 1 % Plasmazellen im Knochenmarkaspirat; fehlende Evidenz für eine klonale Erkrankung gemäß Flusszytometrie der Knochenmarkzellen; fehlender Anstieg in Anzahl und Größe osteolytischer Läsionen. <u>PR</u> : Reduktion von mindestens 75 % des monoklonalen Serumimmunglobulins; Reduktion von wenigstens 90 % der Leichtkettenausscheidung im 24-h-Urin; fehlender Anstieg in Anzahl und Größe osteolytischer Läsionen; kein Anstieg der Knochenmarkinfiltration durch Plasmazellen. <u>Rezidiv bei Patienten mit CR</u> : Wiederauftreten von Plasmazellen im Knochenmark; Wiederauftreten monoklonalen Immunglobulins im Serum oder Leichtketten im Urin; neue Knochenläsionen. <u>Rezidiv bei Patienten mit PR</u> : ≥ 25 % Anstieg jedes Krankheitsmarkers	55 / 26 (0,003)	–	31 / 65 (-)
Garban 2006	<u>CR</u> : kein Paraprotein bei EPHO und ≤ 5 % Plasmazellen mit normaler Morphologie im KM <u>vgPR</u> : 90 % Reduktion des Paraproteins <u>PR</u> : 50 % Reduktion des Paraproteins oder 90 % Reduktion des Bence-Jones-Proteins (inkl. Patienten mit nur Bence-Jones-Protein) oder beides. <u>Rezidiv</u> : Wiederauftreten des Paraproteins, von KM-Infiltration oder beidem (bei Patienten mit CR) und 50 % Anstieg des Paraproteins (bei Therapieansprechen) über Plateau in 2 Proben (4 wöchiger Abstand).	–	62,2 / 51 (-)	–
Rosinol 2008	EBMT-1998-Kriterien [16] <u>nCR</u> : negative Elektrophorese mit positiver Immunfixation	40 / 11 (0,001)	–	–
<p>a: bezogen auf die Patienten mit einer CR oder PR –: nicht genannt; CR: komplette Remission; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; EPHO: Elektrophorese; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle ([2-fache] autologe Stammzelltransplantation) KM: Knochenmark; nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission; vgPR: sehr gute partielle Remission Anmerkung: Kursiv gesetzte Zahlen entsprechen eigenen Berechnungen.</p>				

Tabelle 56: Ergänzend betrachtete Zielgröße Therapieansprechen in der Studie BMT CTN 0102 (Standardrisikopatienten; Tabelle 15 IQWiG-Arbeitspapier)

Definition der Zielgrößen	Zeitpunkt	CR	≥ vgPR
			I / K, % (p-Wert)
Kriterien der International Myeloma Working Group [7]	1. Transplantation	50 / 40 (0,026)	62 / 65 (0,482)
nCR: Nachweis der Erkrankung durch Immunfixationselektrophorese, aber kein morphologischer Nachweis der Knochenmarkinfiltration	2. Transplantation	58 / 45 (0,007)	72 / 74 (0,655)
CR: komplette Remission; I: Prüfintervention (allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung nach autologer Transplantation); K: Kontrolle (2-fache autologe Stammzelltransplantation); nCR: nahezu komplette Remission; PR: partielle Remission; vgPR: sehr gute partielle Remission			

Bzgl. der kombinierten Zielgröße komplette Remission / nahezu komplette Remission fand sich in 3 der 4 Studien (Bruno 2007, Rosinol 2008, Krishnan 2011/BMT CTN 0102), die hierzu Daten berichteten, ein statistisch signifikanter Vorteil der Auto-Allo-RIC-Gruppe gegenüber der Auto-Auto-Gruppe. Zum Endpunkt Ansprechen enthält der Rapid report des IQWiG keine Auswertung für die HOVON 50/54-Studie.

Subgruppenanalysen

Multivariate Auswertungen für patientenrelevante Zielgrößen wurden teilweise zwar berichtet, untersuchten jedoch nicht die Interaktion von einzelnen Subgruppen mit der Behandlung.

In 1 Studie (Björkstrand 2011) wurde eine explorative Analyse für Patienten und Patientinnen mit und ohne Deletion von Chromosom 13 für die Zielgrößen Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben durchgeführt. Der Deletionsstatus wurde in 214 von 357 Patienten und Patientinnen (60 %) erhoben. In beiden Subgruppen zeichnete sich zum Zeitpunkt von 60 Monaten wie bei dem gesamten Kollektiv ein Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens der Auto-Allo-RIC gegenüber (Auto-)Auto ab.

Zusammenfassung

Eine Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotential zeigt folgende Tabelle.

Tabelle 57: Übersicht zu Effekten und Verzerrungspotenzial nach Zielgrößen (Tabelle 16 IQWiG-Arbeitspapier)

(allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe Stammzelltransplantation)

Studie	Studiendesign	Verzerrungspotenzial	Gesamtüberleben	Kombinierte Überlebenszielgrößen		Weitere relevante unerwünschte Ereignisse			
				EFS, PFS	TRM	GvHD	Sekundärneoplasien	Infektionen	HRQoL
Björkstrand 2011	CCT ^a	niedrig (hoch: OS, PFS)	↗ ^b	↗ ^c	↓	↘	–	–	–
BMT CTN 0102	CCT	hoch ^d	↔	↔ ^c	↓ ^e	↘	–	↘ ^f	–
Bruno 2007	CCT ^a	niedrig (hoch: UE)	↑	↑ ^g	↔	↘	–	–	–
Garban 2006	CCT	hoch ^d	↔	↔ ^g	↘	↘	–	–	–
Rosinol 2008	CCT	hoch ^d	↔	↔ ^{c, g}	–	↘	–	–	–
Gesamtaussage			↑	↑	↓	↓↓	–	(↔)	–
Studienaussage:									
↔: keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle									
↑ (↓): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle)									
↗ (↘): numerischer Unterschied zugunsten der Intervention (zugunsten der Kontrolle) ohne Angabe der Signifikanz									
Gesamtaussage:									
(↔): kein Hinweis auf einen Unterschied (Datenlage aber unzureichend)									
↑↑ (↓↓): Beleg für einen Zusatznutzen (Schaden) bezüglich der Intervention									
↑ (↓): Hinweis auf einen Zusatznutzen (Schaden) bezüglich der Intervention									
a: genetisch randomisierte Studie; b: Angabe der Signifikanz nicht für den gesamten Beobachtungszeitraum vorhanden; c: PFS;									
d: Einstufung für alle Zielgrößen gleich; e: Standardrisikopatienten; f: Infektionen und weitere Toxizitäten Grad 3–5; g: EFS									
–: Daten nicht berichtet; CCT: kontrollierte Studie gemäß Abschnitt 4.1.4 des Abschlussberichts; EFS / PFS: ereignisfreies / progressionsfreies Überleben; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; OS: Gesamtüberleben; TRM: therapiebezogene Mortalität; UE: relevante unerwünschte Ereignisse									

Tabelle 58: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene für die Björkstrand-Studie (Langzeitauswertung) und die HOVON-50/54-Studie (Tabelle 30 IQWiG-Rapid Report)

Studie	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene						Verzerrungspotenzial der Ergebnisse pro Endpunkt					
	Genetische Randomisierung	Vergleichbarkeit der Gruppen / adäquate statistische Analyse	Verblindung	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	Verblindung	ITT	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Kein sonstiges VZP	Insgesamt	
Björkstrand 2011	ja	ja / ja	unklar ^a	ja	ja	niedrig	OS	unklar ^a	ja	nein ^b	nein ^c	hoch
							UE	unklar ^a	ja	ja	ja	niedrig
HOVON 50/54	unklar ^d	nein ^e / ja	unklar ^a	ja	nein ^f	hoch	OS	unklar ^a	ja	ja	nein ^g	hoch
							UE	unklar ^a	nein ^h	ja	nein ^g	hoch

Studienebene
Genetische Randomisierung: Gruppenzuteilung anhand der Spenderverfügbarkeit mit zeitlicher Parallelität der Gruppen
Vergleichbarkeit der Gruppen (non-RCT): Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren
Verblindung: Verblindung von Patienten und Behandlern
Ergebnisunabhängige Berichterstattung: ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte
Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Endpunktebene
Verblindung: Verblindung der Endpunkterheber
ITT: adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Ergebnisunabhängige Berichterstattung: ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein
Kein sonstiges VZP: Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

a: keine Angaben zur Verblindung der Patienten / Behandler / Endpunkterheber
b: Analysen wurden laut Angaben in der Publikation der Datenlage angepasst
c: unklar, ob der Startzeitpunkt des in der Originalpublikation berichteten „Landmark-Log-Rank-Tests“ datengesteuert ist
d: Das Patientenkollektiv des für diesen Rapid Report relevanten „Spender versus kein Spender“-Vergleichs (HOVON 50/54) entstammt dem HOVON-50-RCT [31]; Patienten dieses RCT, die einen HLA-identischen Geschwisterspender hatten, wurden in der prospektiv geplanten HOVON-54-Studie eingeschlossen; der für diesen Rapid Report relevante Vergleich dieses Kollektivs mit Patienten ohne HLA-identischen Geschwisterspender (HOVON 50/54) entsprach einer retrospektiven Auswertung, sodass nicht mit Sicherheit eine „genetische Randomisierung“ angenommen werden konnte.

Eine weitere Studien lag auch bei der Recherche für den Rapid Report lediglich als Abstract vor (DSMM-V [Zitat 41 aus IQWiG-Abschlussbericht: *Knop S, Liebisch P, Hebart H, Holler E, Engelhardt M, Bargou RC et al. Allogeneic stem cell transplant versus tandem high-dose melphalan for front-line treatment of deletion 13q14 myeloma: an interim analysis of the German DSMM V trial. Blood 2009; 114(22): Abstract 51*] und wurde aufgrund fehlender Vollpublikationen nicht vom IQWiG berücksichtigt.

Die Ergebnisse aller 6 Studien zum Vergleich allogene SZT mit dosisreduzierter Konditionierung versus autologe SZT wurden im Rapid Report des IQWiG wie folgt zusammenfassend bewertet (Seite 59 – 60):

In insgesamt 6 Studien wurde die allogene SZT mit dosisreduzierter Konditionierung mit einer autologen SZT verglichen. 4 dieser Studien waren bereits Bestandteil des Abschlussberichts N05-03C (Björkstrand 2011, Bruno 2007, Garban 2006, Rosinol 2008). Eine weitere wurde im Arbeitspapier GA11-01 evaluiert (BMT CTN 0102). In der Update-Recherche zu diesem Rapid Report wurde neben einem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie eine sechste Studie identifiziert (HOVON 50/54). Bei allen Studien handelte es sich um kontrollierte klinische Studien, wobei 2 die Kriterien einer sogenannten genetischen randomisierten Studie erfüllten.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergab sich insgesamt ein uneinheitliches Bild mit einem statistisch signifikanten Ergebnis (Bruno 2007: Hazard Ratio = 0,5, 95 %-Konfidenzintervall [0,3; 0,8], p-Wert < 0,001) zugunsten einer Behandlungsstrategie mit Hybridtransplantation (auto-allo-RIC) im Vergleich zu einer zweifachen autologen SZT (auto-auto). In der Studie Björkstrand 2011, in der die Patienten im Kontrollarm fakultativ eine einfache oder zweifache autologe SZT erhalten hatten, war bis zu einer Nachbeobachtungszeit von ca. 33 Monaten ein numerischer Vorteil der (auto-)auto-Gruppe zu beobachten (vgl. Abschlussbericht N05-03C). Nach diesem Zeitpunkt zeichnete sich ein numerischer Vorteil der auto-allo-RIC-Gruppe ab, der zum Zeitpunkt von 8 Jahren nach der ersten Transplantation statistisch signifikant war (p-Wert = 0,03). In den 4 anderen Studien (BMT CTN 0102, Garban 2006, HOVON 50/54, Rosinol 2008) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten gegenüber dem Arbeitspapier GA11-01 die Ableitung der Beleglage nicht: Die Studien ergaben einen Hinweis darauf, dass die Behandlungsstrategie mit dosisreduzierter Konditionierung und allogener SZT im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen SZT einen Zusatznutzen im Gesamtüberleben bietet.

Der Anteil aller therapiebezogenen Todesfälle war in allen Studien, die die Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt berichteten, in der auto-allo-RIC-Gruppe tendenziell höher als in der (auto-)auto-Gruppe. In 3 Studien (BMT CTN 0102, Björkstrand 2011, HOVON 50/54) wurden statistisch signifikante Nachteile für die auto-allo-RIC-Gruppe berichtet (p < 0,001), wobei sich dieser Nachteil in der BMT-CTN-0102-Studie nur auf einen Teil der Patienten bezog. Bei Björkstrand 2011 wurden statistische Analysen nur für die 2-, 3- und 5-Jahres-Raten, aber nicht für die 8-Jahres-Raten berichtet. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Unverändert lässt die vorhandene Evidenz den Hinweis darauf zu, dass die allogene SZT und dosisreduzierte Konditionierung (nach vorausgehender autologer SZT) im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen Stamm-zelltransplantation eine erhöhte therapiebezogene Mortalität und damit einen Schaden nach sich zieht.

Sekundäre Neoplasien wurden in keiner Studie berichtet. Zu schwerwiegenden Infektionen und weiteren Grad-3- bis Grad-5-Toxizitäten kamen in diesem Rapid Report keine neuen Informationen hinzu, weshalb die Bewertung des Arbeitspapiers GA11-01 bestehen blieb: Die Datenlage war unzureichend und es fand sich somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden.

Der Anteil der akuten GvHD (Grad II–IV) und der chronischen GvHD (extensiv) in der auto-allo-RIC-Gruppe hatte eine Spannweite von 11 bis 48 % und 23 bis 66 %. Die in diesem Rapid Report neu hinzugewonnenen Informationen aus der HOVON-50/54-Studie und dem Studien-Update zur Björkstrand-2011-Studie änderten die Ableitung der Beleglage des Arbeitspapiers GA11-01 nicht: Dieser für die allogene SZT spezifische Nebenwirkungsaspekt tritt unter der Vergleichsbehandlung nicht auf und wurde somit als Beleg für einen Schaden der allogenen SZT und dosisreduzierter Konditionierung nach vorausgehender autologer SZT gewertet.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu psychosozialen Aspekten fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben.“

B-3.2 Zusammenfassende Bewertung der IQWiG-Berichte

Im Fazit seines Abschlussberichtes fasst das IQWiG die Ergebnisse der Bewertung zusammen (S. 172):

„Dieser Bericht untersuchte 9 Vergleiche zum Nutzen einer SZT beim Multiplen Myelom. Alle Aussagen beziehen sich in erster Linie auf eine SZT bei nicht vorbehandelten Patienten (bei 2 Vergleichen auch auf Mischpopulationen aus vor- und nicht vorbehandelten Patienten, in keinem Fall jedoch auf therapieresistente Patienten) mit Hinblick auf patientenrelevante Zielgrößen (Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben oder eine vergleichbare Zielgröße, unerwünschte Ereignisse sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität). Für keinen Vergleich fanden sich Studien, die eine Aussage über die Lebensqualität der Betroffenen erlaubt hätten. Eine Bewertung des Stellenwerts der gemäß Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlenen autologen SZT (im Vergleich zu Nicht-Transplantationsstrategien) war nicht Gegenstand des Berichts. Folglich wurde die Bedeutung, die die autologe SZT als Erstlinientherapie in Kombination mit und im Vergleich zu den neueren Substanzen (Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib u. a.) haben könnte, nicht untersucht.

Zum Vergleich der zweifachen versus einfachen autologen SZT wurden neben 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere, zwar seit Jahren abgeschlossene, aber bisher nicht im Volltext publizierte Studien identifiziert, die zusätzlich ca. dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen. Trotz Autorenanfrage wurden keine Studienberichte oder bisher nicht öffentlich zugänglichen Manuskripte zur Verfügung gestellt. Da zudem die verfügbaren Informationen andeuten, dass die Ergebnisse dieser Studien nicht positiv sind, kann ein relevanter Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Auch für die Kombination bestehend aus autologer und allogener SZT mit dosisreduzierter Konditionierung wurden zusätzlich zu 4 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien 3 weitere Studien identifiziert, die in etwa dieselbe Anzahl von Patienten einschlossen, aber noch nicht im Volltext publiziert wurden. Von 2 dieser Studien wurde kürzlich eine finale Analyse vorgestellt, von der dritten Studie steht bisher nur eine Interimsanalyse zur Verfügung. Da damit für beide Fragestellungen die Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools erfolgen konnte, kann in beiden Fällen kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden.

Für die allogene SZT ließen sich mangels Studien keine Aussagen zur Verwendung nicht verwandter Spenderquellen treffen.

Sofern verwandte Spender als Stammzellquelle eingesetzt wurden, ergaben sich für die allogene SZT mit myeloablativer Konditionierung Anhaltspunkte für eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und unerwünschter Ereignisse. Diese Unterlegenheit fand sich sowohl im Vergleich zur autologen SZT als auch im Vergleich zur nicht myeloablativen Chemotherapie. Für die ausschließlich bei der allogenen SZT auftretende GvHD (Grad III–IV) wurde ein Schaden als belegt angesehen. Dies muss vor dem Hintergrund einer fehlenden Überlegenheit der allogenen SZT bei den anderen betrachteten Zielgrößen gesehen werden.

Ein Einsatz der allogenen SZT ist beim derzeitigen Kenntnisstand für die Indikation Multiples Myelom nur im Rahmen von klinischen Studien zu vertreten. Eine wesentliche Anforderung an künftige Studien sind die Erhebung von Lebensqualitätsdaten und die Verwendung randomisierter Studienkonzepte. Dies gilt umso mehr, als die Erkrankung auch heute noch für die meisten Patienten als unheilbar angesehen wird.“

Im Fazit seines ergänzend erstellten Arbeitspapiers fasst das IQWiG die Ergebnisse der Bewertung zusammen (S. 25):

„Unter Berücksichtigung der in dem Arbeitspapier bewerteten BMT CTN 0102-Studie war es möglich, den Zusatznutzen bzw. Schaden einer Therapiestrategie bestehend aus autologer und allogener SZT mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zu einer (zweifachen) autologen SZT zu bewerten. In dem zu diesem Arbeitspapier zugeordneten Abschlussbericht N05-03C (SZT bei Multiplem Myelom) konnte kein Beleg oder Hinweis bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden einer der beiden Therapieoptionen festgestellt werden, da die abschließende Bewertung nur auf Basis eines relevant unvollständigen Studienpools hätte erfolgen können.

Unter Einbeziehung der neu bewerteten Studie zeichnete sich für die Therapiestrategie mit allogener SZT bezüglich der Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber einer (zweifachen) autologen SZT ab. Andererseits ergab sich ein Hinweis für einen Schaden hinsichtlich der therapiebedingten Mortalität. Die Überlegenheit der Therapiestrategie mit allogener SZT bei den Zielgrößen Gesamtüberleben und ereignis- bzw. progressionsfreies Überleben manifestierte sich daher erst langfristig, während sich unmittelbar nach der Therapie ein höheres Mortalitätsrisiko abzeichnete. Für die ausschließlich bei der allogenen SZT auftretende GvHD (Grad III–IV) wurde ein Schaden als belegt angesehen. Patienten sollten daher eine umfassende Aufklärung über den potenziellen Nutzen und Schaden der Therapie erhalten.“

Der Rapid Report des IQWiG vom 30.03.2015 erhält folgende Angaben zum Fazit: *„Unter Berücksichtigung der zwischenzeitlich publizierten und in diesem Rapid Report neu eingeschlossenen Studien änderte sich gegenüber den früheren Berichten für keine der 9 Fragestellungen die Ableitung der Beleglage oder das Fazit.“*

B-3.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung

Die Studienergebnisse werden im Folgenden drei Einsatzgebieten der SZT beim Multiplen Myelom zugeordnet und entsprechend berücksichtigt:

1. Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation)
2. Allogene SZT in der Erstlinientherapie
3. Allogene SZT jenseits der Erstlinientherapie

Neben den IQWiG-Berichten fließen in die Bewertung in diesem Abschnitt auch Informationen aus Übersichtsarbeiten, Leitlinien und anderweitigen Therapieempfehlungen ein.

B-3.3.1 Autologe Mehrfachtransplantation

B-3.3.1.1 Primärstudien

Eine Bewertung der autologen Tandem-Transplantation erfolgt im IQWiG-Bericht anhand von zwei randomisiert, kontrollierten Studien aus den 90er-Jahren mit insgesamt 720 Patienten und Patientinnen, die die einfach-autologe mit der zweifach-autologen Transplantation vergleichen. Aufgrund der Unsicherheiten in der Einschätzung der Vergleichbarkeit nahm das IQWiG keine meta-analytische Aggregation vor.

- Zu den Endpunkten *Gesamtüberleben* nach 7 und 10 Jahren zeigte die IFM94-Studie (Attal 2003,) einen statistisch nicht signifikanten Vorteil (7-Jahres-Überleben 38 vs. 28 %, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,08) für die Mehrfachtransplantation. Dies wurde vom IQWiG dahingehend relativiert, dass der Vorteil offensichtlich auf dem schlechteren Abschneiden der einfachen-autologen-Transplantation in dieser Studie liegt (im Vergleich zu den Ergebnissen der einfachen-autologen-Transplantation in der -Bologna 96-Studie, Cavo-2007). Eine Ursache hierfür ist möglicherweise die Verwendung einer Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung vor autologer SZT, was heute aufgrund ungünstiger Ergebnisse einer Phase 3-Studie im Vergleich zu alleiniger Gabe von Melphalan 200 mg/m² von den meisten Zentren verlassen wurde.⁵⁸ Auch eine 2010 veröffentlichte Auswertung der IFM94-Studie, die vom IQWiG noch nicht berücksichtigt worden war, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben: 10 Jahresüberlebensrate bei Tandemtransplantation 31 % (144 von 203 Patienten verstorben) und bei Einfachtransplantation 21 % (159 von 199 Patienten verstorben) p=0,08.⁵⁹ Die zweite Studie, die Bologna 96-Studie, (Cavo 2007) zeigte in der Vollpublikation vergleichbare Überlebensraten (7-Jahres-Überleben 43 % für Tandemtransplantation vs. 46 % für Einfachtransplantation, p-Wert des Log-Rank-Tests = 0,90). Zu dieser Studie wurde auf dem ASH-Kongress eine Langzeitauswertung veröffentlicht, die ebenfalls noch nicht im IQWiG-Bericht berücksichtigt werden konnte. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 61 Monaten war die mediane Überle-

⁵⁸ Moreau P et al.: Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. Blood 99: 731-735, 2002.

⁵⁹ Barlogie B et al.: Long-Term Follow-Up of Autotransplantation Trials for Multiple Myeloma: Update of Protocols Conducted by the Intergroupe Francophone du Myelome, Southwest Oncology Group, and University of Arkansas for Medical Sciences. J Clin Oncol 28: 1209-1214, 2010. [Daten dargestellt in „Data Supplement“, Seite 4]

benszeit in beiden Armen vergleichbar (71 versus 67 Monate, p-Wert nicht angegeben).⁶⁰

- Zum *ereignisfreien Überleben* beschreibt das IQWiG für die IFM-94-Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit für die zweifach-autologe Transplantation, was aber vom IQWiG als wahrscheinlich verzerrt in Frage gestellt wird, weil in der Langzeitauswertung für den Endpunkt *ereignisfreies Überleben* keine statistisch signifikante Differenz mehr beschrieben wurde. Ein signifikanter Vorteil im *rezidivfreien Überleben* wurde in beiden Studien gezeigt. Auch in der 2012 publizierte Langzeitauswertung der Bologna 96-Studie war die Differenz zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* signifikant zugunsten der Tandemtransplantation (Median 37 vs. 25 Monate, p=0,012)⁶⁰.
- Bei den Endpunkten *therapiebezogene Mortalität* und *unerwünschte Ereignisse* sieht das IQWiG in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede.
- Das vom IQWiG ergänzend betrachtete *Therapieansprechen* zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der zweifach-autologen Transplantation bezüglich einer kompletten oder nahezu kompletten Remission in der - Bologna-96-Studie. Auch die IFM-94-Studie zeigte einen Vorteil für eine komplette bzw. sehr gute partielle Remission, dieser wurde aber nicht als statistisch signifikant bewertet.

Vom IQWiG ausgeschlossene Studien:

- Die **HOVON24-Studie 2007**⁶¹ wurde vom IQWiG nicht eingeschlossen, da zwar im Interventionsarm 2 x 70 mg/m² Melphalan verabreicht wurde, aber anschließend keine autologen Stammzellen verabreicht wurden.

⁶⁰ Zamagni E et al.: Ten Year-Long Term Survival After up- Front Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results From Two Prospective Clinical Trials. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012 120: Abstract 594

⁶¹ Sonneveld et al.: Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: a long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON24 trial. Haematologica 2007; 92(7):928-935

- Die Publikation von **Abdelkefi 2008**, die die Kombination einer einfachen autologen SZT mit einer Thalidomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer autologen Tandemtransplantation untersuchte⁶², wurde wegen unangemessener Datenerhebung inzwischen zurückgezogen⁶³.

Vom IQWiG mangels Vollpublikation nicht berücksichtigte Studien:

Das IQWiG hatte Kenntnis von Ergebnissen drei weiteren Phase 3-Studien zum Vergleich autologe einfache versus zweifache Transplantation in der Erstlinientherapie von Myelompatienten (DSMM-I, GMMG-HD2, MAG95), zu denen aber nur Kongressbeiträge in Form von Abstracts oder Vortragsfolien veröffentlicht worden waren und die mangels Vollpublikation nicht in die IQWiG-Bewertung eingeschlossen wurden.

- **GMMG-HD2**

Die Auswertung dieser Studie wurde von Mai EK et al. im März 2016 veröffentlicht⁶⁴. Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom im Stadium II und III nach Salmon und Durie im Alter bis zu 65 Jahren, Allgemeinzustand nach WHO ≤ 2 mit ausreichender Herz- und Leberfunktion und nicht mehr als 6 Kursen Alkylantien-haltiger Chemotherapie wurden für die Erstlinientherapie eingeschlossen. Bei Aufnahme in die Studie wurden die Patientinnen und Patienten zwei unterschiedlichen Induktionsprotokollen (VAD = Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason versus VID = Vincristin, Idarubicin, Dexamethason) und einer einfachen versus zweifachen (innerhalb von 3 – 6 Monaten) Gabe von Melphalan 200 mg/m² mit nachfolgender autologer SZT per Randomisation zugeordnet. Zur Stammzellmobilisation vor autologer SZT wurde bei 96% der Patientinnen und Patienten Cyclophosphamid 2 x 2 g/m² eingesetzt. Nach autologer SZT erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit alfa-interferon (3 x pro Woche 4,5 – 5 Mio IU s.c.).

Die Ergebnisse zur ersten Randomisation wurden in dieser Publikation nicht dargestellt. Für die zweite Fragestellung (einfache versus zweifache autologe SCT) sollte eine Nicht-Unterlegenheit der Einfachtransplantation für den Endpunkt EFS⁶⁵ nach 2 Jahren nachgewiesen werden, definiert als Abweichung von weniger als 15% bei einem Irrtum 1. Ordnung von $\leq 5\%$ und einer Power von 80%. Dazu waren laut Fallzahlkalkulation 190 Patientinnen und Patienten pro Arm notwendig.

⁶² Abdelkefi A et al.: Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2008; 111(4):1805-18010.

⁶³ Abdelkefi A et al.: Retraction of 'Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial'. *Blood* 2009; 113(24): 6265.

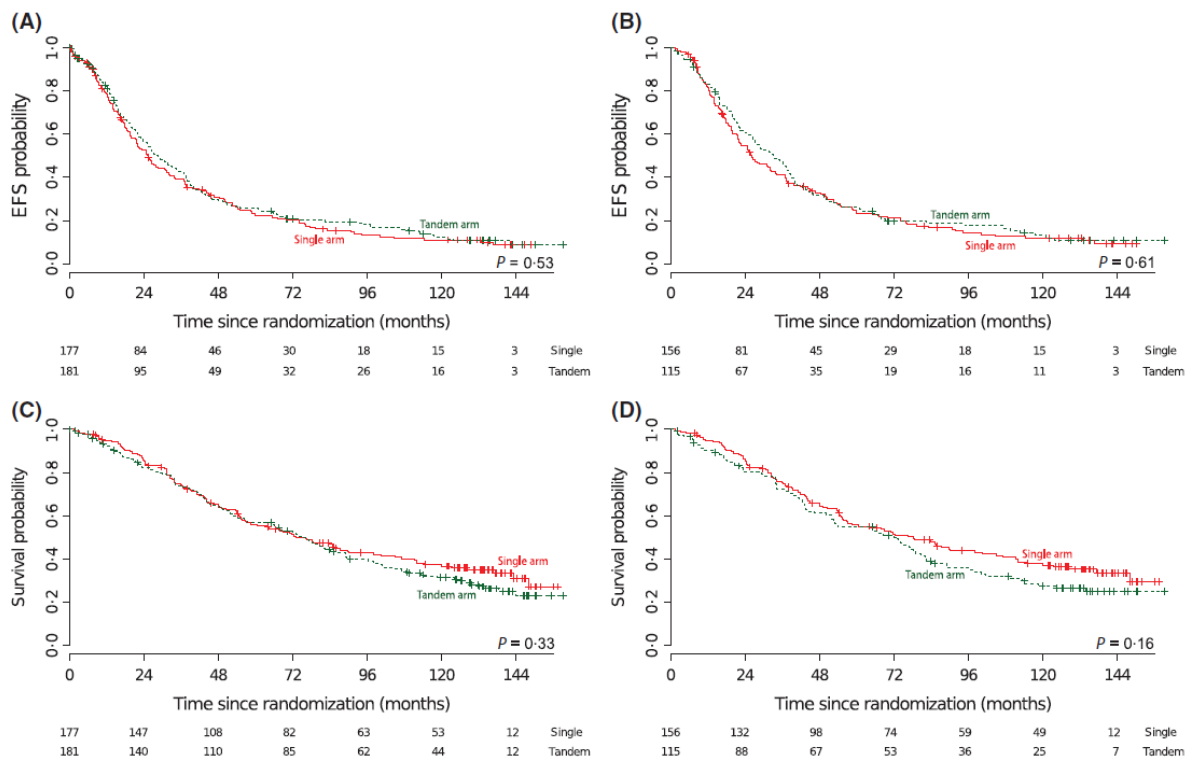
⁶⁴ Mai EK, Benner A, Bertsch U et al.: Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol* 173 (5): 731–41, 2016 (doi: 10.1111/bjh.13994) (PMID: [26990892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26990892/))

⁶⁵ EFS = ereignisfreies Überleben

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Von 48 Zentren in Deutschland wurden 358 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, 188 in den Arm mit einfacher Transplantation (tatsächlich erhalten n=161, 91%) und 197 in den Arm mit Tandemtransplantation (tatsächlich erhalten eine SZT n=169, 93% und zwei SZT n=93, 51%). Für die „per protocol“-Auswertung wurden im einfach-Arm 5 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, da sie eine Zweifachtransplantation erhalten hatten. Im Tandemarm wurden hingegen 22 Patientinnen und Patienten zusätzlich berücksichtigt, da sie aus medizinischen Gründen eine zweite autologe SZT nicht bekommen konnten (Tod n=2, Progress n=3, fehlende medizinische Eignung n=15). Die mediane Nachbeobachtung betrug bei Auswertung 134 Monate!. Für beide Endpunkte EFS und OS zeigten sich weder bei Auswertung nach „intention to treat“ (Auswertung nach Randomisation) noch bei Auswertung „per protocol“ signifikante Differenzen (siehe Abbildung).

Abbildung: Ereignisfreies Überleben (A und B) und Gesamtüberleben (C und D) bei Auswertung nach „intention to treat“ (A und C) und „per protocol“ (B und D), kopiert aus der Publikation von Mai et al., 2016

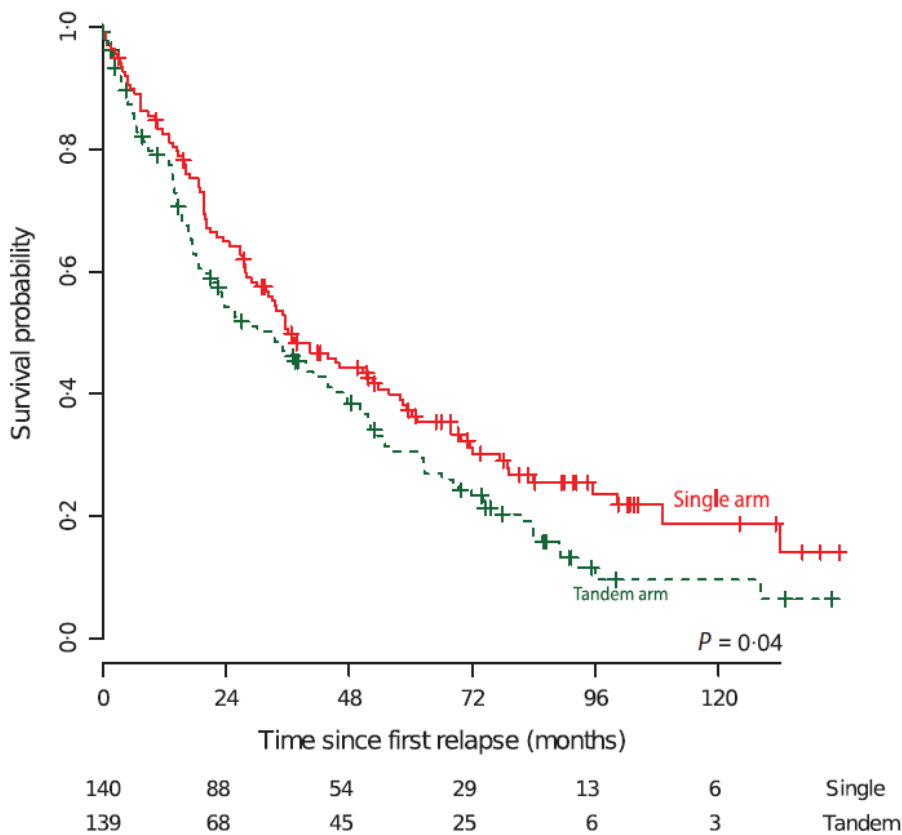


Die CR-Rate im Arm mit Tandemtransplantation erhöhte sich signifikant nach der 2. SZT im Vergleich zum Status nach 1. SZT bei „intention to treat“ und bei „per protocol“ Auswertung (15,1% vs. 19,4%, $p=0,04$ bzw. 17,9% vs. 24,2%, $p=0,04$). Sowohl die Toxizitäten bei der ersten autologen SZT in beiden Arm als auch die Toxizität der zweiten autologen SZT im Tandem-Arm im Vergleich zur ersten autologen SZT waren vergleichbar. Das Erreichen einer CR war mit signifikant günstigeren Überlebensraten verbunden.

Nach Rezidivdiagnose war das Überleben im Arm mit einfacher autologer SZT signifikant günstiger (siehe Abbildung). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Rezidiv mit neuen Medikamenten (73% bzw. 70%) und mit erneuter autologer

SZT (26% bzw. 24%) behandelt wurde war im Arm mit einfacher bzw. zweifacher autologer SZT vergleichbar.

Abbildung: Überleben nach Rezidiv, kopiert aus Publikation Mai et al. 2016



Die Autoren folgern, dass die Hypothese, dass eine einfache autologe SZT ausreichend ist, durch die Auswertung der Studie unterstützt wird. Sie halten aber weitere Studien für notwendig, um Untergruppen zu identifizieren, die von einer zweifachen autologen SZT profitieren könnten und um den Stellenwert von autologer Tandem-SZT bei Einbau neuer Medikamente in das Therapiekonzept bewerten zu können.

- DSMM1-Studie:** Auch diese Studie für die Erstlinientherapie des multiplen Myeloms wurde in Deutschland -unter der Leitung von H. Einsele, Uniklinik Würzburg- durchgeführt. Eine erste Auswertung wurde 2007 auf dem ASH-Kongress veröffentlicht.⁶⁶ Die Vorbehandlung bestand aus 4 Kursen ID (Idarubicin, Dexamethason) und einem Kurs IEV (Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid) zur Stammzellmobilisation. Anschließend erhielten die Patienten nach Randomisation entweder 2 Kurse Melphalan 200 mg/m² mit nachfolgender autologer SZT oder eine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung unter Abschirmung von Leber und Lunge (TMI, total marrow irradiation) mit 9 Gy plus Busulfan 9 mg/kg plus Cyclophosphamid 120 mg/kg mit nachfolgender autologer SZT. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 1447 Tagen betrug die mediane Dauer des *ereignisfreien Überlebens* (primärer Endpunkt) 1161 Tage in der TMI/Bus/Cy-Gruppe (n=100) und 1090 Tage in der HD-Mel-Gruppe (n=98), p=0,812. Weder im Gesamtüberleben nach 4 Jahren (mit 72,7 % identisch für TMI/Bus/Cy und

⁶⁶ Knop S et al.: A Randomized Comparison of Total-Marrow Irradiation, Busulfan and Cyclophosphamide with Tandem High-Dose Melphalan in Patients with Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007 110: Abstract 728.

für HD-Mel, $p=0,754$) noch im *krankheitsfreien Überleben* von CR-Patienten nach 4 Jahren (62,4 % für TMI/Bus/Cy und 50,4 %, für HD-Mel, $p=0,138$) ergaben sich signifikante Unterschiede. Das TMI/Bus/Cy-Protokoll war mit einer höheren CR-Rate und einer ausgeprägteren pulmonalen und *gastrointestinalen Toxizität* verbunden.

- **MAG95-Studie:** In diese in Frankreich durchgeführte Studie wurden 225 Myelompatienten für die Erstlinientherapie eingeschlossen. Ihre Auswertung zum Vergleich einer autologen Einfachtransplantation (HDT1) mit einer autologen Tandemtransplantation (HDT2) wurde auf dem ASH-Kongress 2009 veröffentlicht.⁶⁷ Die Vorbehandlung für alle Patienten bestand aus der Gabe von 1 bis 2 Kursen Steroiden. Anschließend erhielten die Patienten Cyclophosphamid $4g/m^2$ zur Stammzellmobilisation. Die Patienten wurden zweimal randomisiert. Nach 1. Randomisation erhielten sie im Arm HDT1 zunächst 3 Kurse VAD und als Hochdosistherapie Carmustin, Etoposid, Melphalan $140 mg/m^2$, Cyclophosphamid $60 mg/kg$ plus Ganzkörperbestrahlung 12 Gy mit autologer SZT und im Arm HDT2 zunächst Melphalan $140 mg/m^2$ mit autologer SZT und nach 2 – 3 Monaten erneut Melphalan $140 mg/m^2$ plus Etoposid $30 mg/kg$ plus Ganzkörperbestrahlung 12 Gy mit autologer SZT. Die 2. Randomisation betraf die Art der Präparation des autologen Stammzellpräparats (unmanipuliert versus CD34+ Selektion). Von 112 Patienten im HDT1 Arm erhielten 106 die Protokolltherapie und im HDT2 Arm waren es 104 von 113. Zu den Endpunkten *Gesamtüberleben* bzw. *ereignisfreies Überleben* wird nur mitgeteilt, dass keine signifikanten Differenzen bestanden ($p=0,6$ bzw. $p=0,61$). Die Rate von Früh Todesfällen innerhalb von 9 Monaten nach Randomisation betrug 12 % bei HDT1 und 7 % bei HDT2 (Differenz nicht signifikant). Es gab keinen Hinweis auf einen Vorteil der CD34+-Selektion im Hinblick auf das Behandlungsergebnis, andererseits war die *Rate schwerer Infektionen* erhöht.

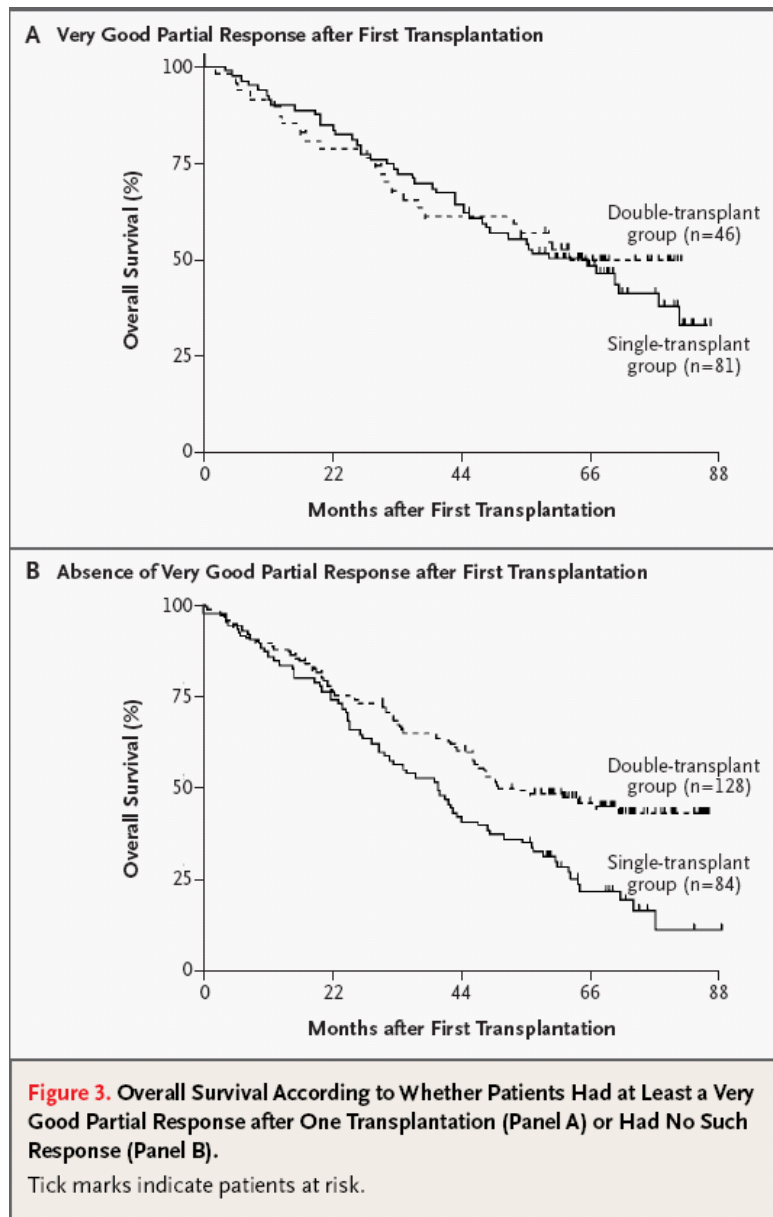
B-3.3.1.2 Untergruppenanalysen nach Art des Ansprechens

Untergruppenanalysen wurden vom IQWiG weder selbst durchgeführt noch in den Publikationen berücksichtigt. Explorative Untergruppenanalysen der IFM94- und Bologna96-Studie ergaben übereinstimmend, dass Patienten, deren Ansprechen 3 bis 4 Monate nach erster Hochdosistherapie und autologer SZT nicht besser als „partielle Remission“ war, von einer Tandemtransplantation aufgrund einer Verlängerung der Überlebenszeit profitieren.

Bei der IFM94-Studie ergab sich dies, durch die Tatsache, dass Patienten, die ein schlechteres Ansprechen als „sehr gute partielle Remissions“ (vgPR) erreichten von der Behandlung mit Tandemtransplantation profitierten. Von diesen Patienten lebten nach 7 Jahren bei Einfachtransplantation nur 11 % im Vergleich zu 43 % bei Tandemtransplantation ($p < 0,001$). Bei Patienten mit einem günstigeren Ansprechen (vgPR oder CR) ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen Patienten, die mit primärer Einfach- bzw. Tandemtransplantation behandelt worden waren ($p = 0,7$)

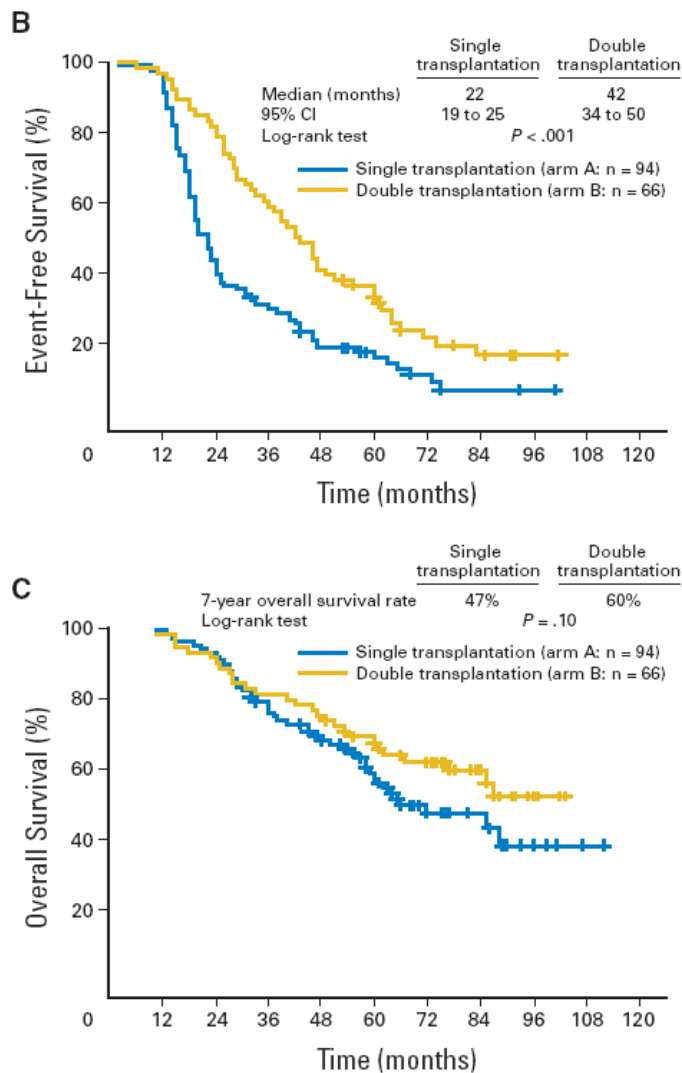
⁶⁷ Fremand JP et al.: Single Versus Tandem High Dose Therapy (HDT) Supported with Autologous Blood Stem Cell (ABSC) Transplantation Using Unselected or CD34-Enriched ABSC: Long-Term Results of a Two by Two Designed Randomized Trial in 225 Young Patients with Multiple Myeloma (MM). for the Group "Myelome-Autogrefe", Caen, Creteil, Limoges, Paris, Strasbourg, France. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 114: Abstract 2320.

Abbildung 2: Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Ansprechen auf erste autologe Stammzelltransplantation nach Studienarm aus: Attal M et al., N Engl J Med 349: 2495-502, 2003



Bei der Bologna 96-Studie zeigte sich dies dadurch, dass Patienten, deren Ansprechen 4 Monate nach erster Transplantation nicht besser als partielle Remission war, von einer Tandemtransplantation profitierten. Im Vergleich Einfach- versus Doppeltransplantation betrug die mediane Zeit für ereignisfreies Überleben 22 versus 42 Monate, $p < 0,001$ und die 7-Jahres-Überlebensrate 47 % versus 60 %, $p = 0,1$. Hingegen zeigten die Kurven für ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben bei Patienten mit CR/nCR nach 1. autologer Stammzelltransplantation keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Randomisation für Einfach- oder Tandemtransplantation. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, dass der Nutzen einer Doppeltransplantation insbesondere nachweisbar („particularly evident“) war für Patienten, die nach erster autologer Transplantation nicht mindestens eine nCR („near complete remission“) erreichten.

Abbildung 3: Ereignisfreies (B) und Gesamtüberleben (C) bei Patienten, die 4 Monate nach erster autologer Transplantation nicht mindestens eine nCR erreicht hatten, in Abhängigkeit vom Studienarm, oben verlaufen jeweils die Kurven für Doppeltransplantation, aus: Cavo M et al., J Clin Oncol 25: 2434-2441, 2007



B-3.3.1.3 Übersichtsarbeiten

- Die Meta-Analyse von Kumar et al. 2009⁶⁸ betrachtet insgesamt sechs RCTs und berücksichtigt dabei auch nicht im Volltext veröffentlichte Studienergebnisse (GMMG-HD2⁶⁹ und MAG95⁷⁰). Zusätzlich zu den beiden vom IQWiG berücksichtigten Studien inkludiert die Meta-Analyse auch die Daten von Sonnenveld 2007 und zunächst auch die Daten von Abdelkefi 2008.

⁶⁸ Kumar A et al.: Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of Multiple Myeloma: A systematic review and Meta-analysis, J Natl Cancer Inst 2009; 101:100-106.

⁶⁹ Goldschmidt H et al.: Single vs. double HDT in multiple myeloma. Paper presented at XIth International Myeloma Workshop; June 28, 2007; Kos, Greece.

⁷⁰ Fermand J et al.: Single versus tandem high dose therapy (HDT) supported with autologous blood stem cell (ABSC) transplantation using unselected CD34-enriched ABSC: results of a two by two eisingnd randomized trial in 230 young patients with multiple myeloma. Hematol J. 2003; 4(suppl 1):59. Abstract P 10.2.2.

In der Gesamtbewertung sieht die Meta-Analyse für die Tandem-Transplantation in Bezug auf das *Gesamtüberleben* und *ereignisfreies Überleben* keine Vorteile. Allerdings wurde die Studie von Abdelkefi aufgrund unangemessener Datenerhebung inzwischen zurückgezogen. Schließt man diese Studie von der Gesamtbewertung aus, was die Autoren der Meta-Analyse gemacht haben⁷¹, resultiert dies in der Gesamtbewertung in einem statistisch signifikanten Vorteil der Tandem-Transplantation bezogen auf das *ereignisfreie Überleben* (Hazard Ratio for tandem vs. single = 0.79, CI=0.70,0.89, p<0,001), nicht hingegen für das *Gesamtüberleben*.

- Ein Cochrane Review aus 2012 [Quelle: Naumann-Winter, Greb, Borchmann, Bohlius, Engert and Schell, „First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies“, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD004626. DOI: 10.1002/1451858.CD004626.pub3.] hat 5 randomisiert-kontrollierte Studien zum Thema autologe Tandem-SZT vs. autologe Einfach-SZT beim Multiplen Myelom identifiziert. Dabei handelt es sich um zwei bereits publizierte RCTs, die vom IQWiG berücksichtigt worden sind, und um drei Studien, deren Ergebnisse noch nicht im Volltext vorliegen, aber auf Kongressen vorgestellt worden sind—MAG95, GMMG-HD2 und DSMM-I. Betrachtet wurden insgesamt 1506 Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von 1994-2002 behandelt worden sind. Auch hier wurde aufgrund der Heterogenität auf eine meta-analytische Aggregation verzichtet. Die Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte bestätigen die vorhergehenden Ausführungen. Vier von fünf Studien weisen eine erhöhte *transplantationsassoziierte Mortalität* in der Gruppe der Zweifach-Transplantation auf, die aber statistisch nicht signifikant ist. Eine Überlegenheit der autologen Tandem –Transplantation in Bezug auf das *Gesamtüberleben* zeigt nur Attal 2003; Vorteile im *ereignisfreien Überleben* sieht man in vier der fünf Studien.

B-3.3.1.4 Leitlinien, Therapieempfehlungen

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) enthielt zur Frage der Tandemtransplantation bei Myelompatienten folgende Aussage: „Patienten, die nach der ersten Transplantation keine vgPR erreichen, profitieren von der Durchführung einer Tandemtransplantation (Verlängerung des ereignisfreien und des Gesamtüberlebens) (verwiesen wird auf die Untergruppenanalysen der IFM94-Studie und der Bologna 96 Studie, Anmerkung der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation des G-BA [AG SZT]). Da die zweite Hochdosistherapie bei Patienten in vgPR/CR in Subgruppen - Analysen und kurzem Follow-up keinen Vorteil gezeigt hat, wird das Konzept bei diesen Patienten prospektiv geprüft.“

Eine aktualisierte Leitlinienversion der DGHO (Version 2013) enthält folgende Bewertung⁷²: „Insgesamt ist die Datenlage zum Stellenwert der Tandemtransplantation nicht eindeutig. Retrospektive Subgruppenanalysen, Langzeitanalysen und Ergebnisse weiterer, nicht vollpublizierter Studien (GMMG-HD2, DSMM-1, MAG95) ergeben ein uneinheitliches Bild. Aktuelle Studienkonzepte nehmen diese offene Fragestellung auf. Ein persistierendes monoklonales Protein nach erster Transplantation wird oft als Indikator für eine zweite Hochdosistherapie gesehen.“

⁷¹ Kumar A et al.: Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. Act Haematol 2011; 125(1-2):8-22

⁷² Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Multiples Myelom, Leitlinie. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@_@view/html/index.html
Zugriff am: 01.09.2015

Im Jahr 2005 wurden Behandlungsleitlinien von der nordischen Myelomstudiengruppe und dem britischen Komitee für Standards in der Hämatologie veröffentlicht⁷³. Zum Stellenwert autologer Tandemtransplantation heißt es: *“The benefit of planned tandem autografting is, therefore, currently unclear. An alternative approach is to collect enough stem cells to offer a second transplant at the time of relapse. This is an appropriate option for selected patients.”* Deutsche Übersetzung: Der Nutzen geplanter autologer Tandemtransplantation ist zurzeit unklar. Eine alternative Behandlungsmöglichkeit besteht darin, ausreichend Stammzellen zu sammeln und den Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs eine zweite Transplantation anzubieten“.

Im „Education Book“, welches zum Kongress im Dezember 2005 von der US-amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) herausgegeben wurde, wurde folgende Empfehlung und Bewertung der Daten veröffentlicht⁷⁴: *„In general, the data indicate that tandem ASCT improves PFS with a variable effect on overall survival. (...) Two trials suggest that the second procedure provides the most benefit in patients not achieving a CR, nCR or very good PR (> 90% reduction in serum monoclonal protein). Therefore, offering tandem ASCT to this subset of patients is a reasonable approach.”* Deutsche Übersetzung: Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass Tandem-autologe-Stammzeltransplantation progressionsfreies Überleben verbessert mit unterschiedlichem Einfluss auf Gesamtüberleben. Zwei klinische Studien sprechen dafür, dass eine zweite Transplantation den größten Nutzen bei Patienten aufweist, die keine CR, nCR oder sehr gute PR (> 90% Reduktion des Paraproteins im Serum) erreichen. Deshalb erscheint das Vorgehen, dieser Untergruppe von Patienten eine zweite Transplantation anzubieten, sinnvoll“

Von der „International Myeloma Working Group“ (IMWG) unter Beteiligung von 2 deutschen Experten (Hermann Einsele, Nicolaus Kröger) wurden 2011 Bewertungen und Empfehlungen zur autologen Transplantation von Myelompatienten veröffentlicht.⁷⁵ Die Empfehlung zur Anwendung der Tandemtransplantation lautet: *„With the recent availability of highly effective novel agents, the role of single versus double ASCT is being explored in the context of prospective, randomized clinical trials, such as that currently headed by the Bone Marrow Transplant Clinical Trials Network. In the meantime, the IMWG suggests considering timely second ASCT in those patients who fail to achieve a vgPR or better after the first ASCT.”* Deutsche Übersetzung: Angesichts der neuerlich verfügbaren, besonders wirksamen Medikamenten wird der Stellenwert der einfachen im Vergleich zur zweifachen autologen SZT in prospektiven randomisierten Studien reevaluiert, so wie die aktive Studie unter Leitung des Knochenmarktransplantationsstudiennetzwerks. In der Zwischenzeit empfiehlt das IMWG eine zweite zeitgerechte autologe SZT bei Patienten in Erwägung zu ziehen, die eine vgPR oder ein noch besseres Ansprechen nach der ersten autologen SZT nicht erreichen.

B-3.3.1.5 Laufende Studien

Eine Phase 3-Studie (BMT CTN 0702, NCT01109004), die auch in oben zitierter IMWG-Publikation erwähnt wurde, untersucht u. a. den Vergleich einer einfachen mit einer zweifa-

⁷³ Smith A et al.: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. Br J Haematol 2006; 132: 410-451.

⁷⁴ Reece DE: An Update of the Management of Multiple Myeloma: The Changing Landscape. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 353–9.

⁷⁵ Cavo M et al.: International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood 2011; 117(23):6063-73.

chen autologen SZT.⁷⁶ Verglichen werden nach Mobilisierung und Gewinnung autologer Stammzellen 3 verschiedene Protokolle:

1. autologe Tandemtransplantation plus Lenalidomid-Erhaltung
2. einfache autologe SZT plus Konsolidierung mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason plus Lenalidomid-Erhaltung
3. einfache autologe SZT plus Lenalidomid-Erhaltung.

Diese Studie läuft nur an Zentren in den USA . Die Rekrutierung ist abgeschlossen und die Endauswertung ist für Mai 2020 geplant.

Das Europäische Myelomnetzwerk (European Myeloma Network) führt eine multizentrische Studie (NCT01208766) mit einem sehr ähnlichen Design durch, in der neben dem grundsätzlichen Stellenwert von Hochdosis-Melphalan und autologer SZT (im Vergleich zur Konsolidierung mit konventionell dosierter medikamentöser Tumortherapie und der Option im Rezidiv autologe SZT einzusetzen) ebenfalls autologe Einfach- versus Zweifachtransplantation verglichen wird. Außerdem wird der Stellenwert einer Konsolidierung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in Ergänzung zu einer Lenalidomid-Erhaltung untersucht. Die Rekrutierung der Studie ist abgeschlossen. Die Endauswertung ist für April 2021 geplant.

Diese beiden Studien betreffen eine andere Fragestellung als die alten, vom IQWiG ausgewerteten Phase 3-Studien, da der Stellenwert der autologen Tandemtransplantation in Verbindung mit der Gabe neuer Medikamenten untersucht wird. Geprüft wird, ob bei Gabe neuer Medikamente (IMiD und/oder Bortezomib) zur Induktion vor autologer SZT und zur Remissionskonsolidierung oder –erhaltung nach autologer SZT die autologe Tandemtransplantation noch einen Stellenwert hat. Der Nutzen einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie im Anschluss an autologe SZT ist bislang nicht ausreichend gesichert und ein Zulassungsantrag von Lenalidomid bei der EMA für diese Indikation wurde wieder zurückgezogen, nachdem eine 4-fach höhere Rate an Zweitmalignomen unter Lenalidomid-Therapie im Vergleich zum Kontrollarm erkannt worden war. Allerdings zeigen Metaanalysen, dass durch eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid (wie Lenalidomid ein Medikament aus der Gruppe der IMiD) im Anschluss an eine autologe SZT die Überlebenszeit bei Myelompatienten verlängert werden kann^{77,78}.

Die 4-armige, deutsche Studie DSMM XIV vergleicht u. a. bei den Patienten, bei denen das Ansprechen nach erster autologer SZT mindestens einer vgPR entspricht, den Stellenwert einer einer 2. autologen SZT im Vergleich zur einfachen autologen SZT vor einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (Details siehe nächster Abschnitt). Das Studienkonzept bei diesen Patienten ist deshalb sehr ähnlich dem der BMT CTN 0702-Studie.

⁷⁶ National Heart, Lung, and Blood Institute: Stem cell transplant with lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0702)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01109004> Zugriff am: 09.12.2015

⁷⁷ Morgan GJ et al.: The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119 (1): 7–15.

⁷⁸ Ludwig H et al.: IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood* 2012; 119 (13): 3003–15.

B-3.3.1.6 Gesamtbewertung

Die verfügbaren Daten lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Die in den ausgewerteten Phase 3-Studien zur Erstlinientherapie von Myelompatienten geprüften Hochdosisprotokolle zum Vergleich einer einfachen mit einer zweifachen autologen SZT waren äußerst heterogen. Es ist deshalb fraglich, ob eine metaanalytische Auswertung sinnvoll ist.
2. 2 Phase-3-Studien, davon eine aus Deutschland, liegen immer noch nicht als Vollpublikation vor. Die Rekrutierung ist schon mehr als 10 Jahre abgeschlossen.
3. In der Gesamtschau ergibt sich, dass nicht gezeigt werden konnte, dass eine zweifache im Vergleich zur einfachen autologen SZT mit einer Verlängerung im Gesamtüberleben verbunden ist.
4. Aus explorativen Untergruppenanalysen von 2 Studien (IFM94 und Bologna 96) ergibt sich übereinstimmend ein Hinweis, dass der Nutzen der autologen Tandemtransplantation von der Qualität des Ansprechens auf die 1. autologe Transplantation abhängt und Patienten mit einem Ansprechen nicht besser als PR durch eine Verlängerung der Überlebenszeit nach Tandemtransplantation im Vergleich zur Einfachtransplantation profitieren könnten.
5. Ganzkörperbestrahlung wird inzwischen bei autologer SZT von den meisten deutschen Zentren nicht mehr zur Konditionierung eingesetzt, da die Toxizität ausgeprägter ist und ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit nicht nachgewiesen werden konnte. Standardprotokoll, welches in Deutschland ganz überwiegend vor autologer SZT eingesetzt wird, ist Melphalan 200 mg/m², welches in der DGHO-Leitlinie als einziges Konditionierungsprotokoll bei autologer SZT empfohlen wird.
6. Ganz besonders relevant für die Nutzenbewertung ist deshalb die GMMG-HD2-Studie, die in Deutschland durchgeführt wurde und als einzige Phase 3-Studie einmal versus zweimal Melphalan 200 mg/m² mit nachfolgender autologer SZT verglichen hat. Die 2016 veröffentlichte Endauswertung der Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 11 Jahren ergibt keinen Hinweis auf einen Nutzen einer zweiten autologen SCT. Die Auswertung für die Endpunkte OS und EFS ergab weder in der „intention to treat“ noch in der „per protocol“ Auswertung signifikante Differenzen. Gegen eine Behandlung mit autologer Tandem-SZT spricht auch, dass etwa ab 72 Monaten sich die OS-Kurven sowohl bei Auswertung nach „intention to treat“ als auch nach „per protocol“ zugunsten des Arms mit einfacher Transplantation separieren und nach Rezidivdiagnose ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten des Arms mit einfacher Transplantation beschrieben wurde. Weder in der Vollpublikation noch in einem persönlichen Gespräch der AG SZT des G-BA am 26.06.2015 mit dem Studienleiter Prof. Goldschmidt wurde eine Untergruppenanalyse in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die 1. autologe SZT präsentiert, so dass nicht bewertet werden kann, ob eine Gruppe mit schlechterem Ansprechen, z. B. PR oder schlechter nicht doch von einer Tandemtransplantation profitieren könnte.

7. Die einzige andere Phase 3-Studie, deren Behandlungskonzept der GMMG-HD2-Studie sehr ähnlich ist, ist die Bologna 96-Studie. Auch hier wurde zur Vorbehandlung VAD und zur Stammzellmobilisation Hochdosis-Cyclophosphamid eingesetzt. Im Einfachtransplantationsarm bestand die Hochdosistherapie aus Melphalan 200 mg/m² und im Tandemtransplantationsarm die 1. Hochdosistherapie aus Melphalan 200 mg/m² und die 2. Hochdosistherapie aus Busulfan 12 mg/kg plus Melphalan 120 mg/m². Der einzig relevante Unterschied ist also, dass im Tandemtransplantationsarm als 2. Hochdosistherapie nicht Melphalan 200 mg/m², sondern eine auf 120 mg/m² reduzierte Melphalandosid mit Busulfan kombiniert wurde. Busulfan und Melphalan sind beides alkylierend wirkende N-Lost-Derivate mit ähnlichem Wirkmechanismus. Die Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der GMMG-HD 2 Studie sehr ähnlich mit einer vergleichbaren 7-Jahresüberlebensrate um 45 % in beiden Armen. Diese Studie hatte in einer explorativen Untergruppenanalyse für Patienten mit einem Ansprechen schlechter als PR nach 1. Transplantation einen numerischen Vorteil im Gesamtüberleben (nach 7 Jahren 60 % vs. 47 %, p=0,1) und einen signifikanten Vorteil im ereignisfreien Überleben gezeigt (siehe oben).
8. Die aktuell laufenden klinischen Studien zur Tandemtransplantation (BMT CTN 0702, Europäisches Myelomnetzwerk NCT01208766 und DSMM XIV) untersuchen wie der IQWiG-Bericht zwar ebenfalls den Stellenwert einer einfachen im Vergleich zur zweifachen autologen SZT, aber in Verbindung mit neuen Medikamenten (IMiD und/oder Proteasominhibitoren) zur Induktionstherapie vor autologer SZT und zur Konsolidierung bzw. Erhaltung nach autologer SZT. Die Gabe neuer Medikamente in der Myelomtherapie dem therapeutischen Standard entspricht, werden erst diese Studien eine Bewertung des aktuellen Stellenwerts einer autologen Tandemtransplantation ermöglichen.
Die Beratungen zur Nutzenbewertung der autologen Tandemtransplantation sollten deshalb vom G-BA ausgesetzt werden, bis die Ergebnisse dieser Studien publiziert wurden.

B-3.3.2 Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie

B-3.3.2.1 Vergleich allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern versus konventionelle Chemotherapie oder autologe Transplantation

Zum Vergleich myeloablative allogene SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern und konventioneller Chemotherapie konnte das IQWiG keine prospektiven randomisierten Studien finden. Zwei nicht randomisierte prospektiv vergleichende Studien mit insgesamt 492 ausgewerteten Patienten waren aufgrund von Verzerrung nicht sehr aussagekräftig. Nach Bewertung des IQWiG begünstigte die Verzerrung den Transplantationsarm (z. B. jüngere Patienten). Dennoch zeigten beide Studien einen signifikanten Vorteil für den Chemotherapiearm für den Endpunkt *Gesamtüberleben* bei signifikant mehr *letal*er Toxizität.

Zum Vergleich einer myeloablativen allogenen SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern und autologer SZT wurden vom IQWiG 7 nicht randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 976 Patienten ausgewertet. In 3 Studien (HOVON 24, Lokhorst 1999 und S9321) wurden nicht vorbehandelte Patienten und in 4 Studien (Alyea 2003, Anderson 1993, Arora 2005 und Reynolds 2001) vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Da auch bei diesen Studien das Verzerrungspotenzial vom IQWiG als hoch eingeschätzt wurde, war die Aussagekraft ebenfalls deutlich eingeschränkt. 2 Studien (Alyea 2003, HOVON 24) zeigten eine signifikant kürzeres *Gesamtüberleben* für allogene SZT, eine Studie (Alyea 2003) ein signifikant kürzeres *ereignisfreies Überleben* für allogene SZT und 2 Studien (Alyea 2003 und Arora 2005) eine signifikant höhere *Therapie-assoziierte Mortalität* (TRM) für allogene SZT (Alyea 2003 und Arora 2005). Die anderen Studien zeigten für die genannten Endpunkte keine signifikanten Differenzen.

Zum Vergleich zwischen dosisreduzierter allogener Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender und autologer SZT in der Erstlinientherapie von Myelompatienten wertete das IQWiG 5 multizentrische, prospektive, nicht randomisierte kontrollierte Studien aus. Zwei dieser Studien erfüllten die Bedingung einer genetischen Randomisation. Die einzige Studie mit genetischer Randomisation der vom IQWiG für die Endpunkte zum Überleben ein niedriges Verzerrungspotenzial bescheinigt wurde, zeigte als Einzige ein eindeutiges Ergebnis mit einem signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten der allogenen Transplantation für die Endpunkte *Gesamtüberleben* (Median nicht erreicht vs. 4,25 Jahre, Überlebensrate nach 5 Jahren: 62 % vs. 45 %, $p=0,001$) und *ereignisfreies Überleben* (Median 34 vs. 29 Monate, $p=0,01$) (Bruno 2007). Im Rapid Report vom 30.03.2015 berücksichtigte das IQWiG zusätzlich eine Auswertung der Studie von Björkstrand mit einer längeren Nachbeobachtungszeit (Median 96 Monate)⁷⁹. Diese zeigte zum Zeitpunkt 8 Jahre ebenfalls einen signifikanten Vorteil im *Gesamtüberleben*. Die Bruno-Studie zeigte dagegen für den Endpunkt *Therapiebezogene Mortalität* (TRM) einen Trend zuungunsten der allogenen SZT. Allerdings wurde vom IQWiG das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft. Die einzige Studie (Björkstrand 2011), die für diesen Endpunkt ein geringes Verzerrungspotenzial aufwies, zeigte eine signifikant höhere TRM für allogene SZT. Die anderen 3 Studien zeigten keine signifikanten Unterschiede für die Endpunkte OS und EFS (Garban 2006, Rosinol 2008, HOVON-50/54). Das Beispiel der Björkstrand-Studie zeigt, dass eine lange Nachbeobachtung für eine sichere Aussage notwendig sein kann, da allogene SZT im Vergleich zu autologer SZT in den ersten Jahren mit einer höheren Rate TRM verbunden ist,

⁷⁹ Gahrton G et al.: Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood* 2013; 121(25): 5055-5063.

während der Vorteil einer wahrscheinlich niedrigeren Rezidivrate erst langfristig zu einem Vorteil im OS führen kann

B-3.3.2.2 Vergleich myeloablative versus dosisreduzierte Konditionierung bei allogener Stammzelltransplantation

Zum Stellenwert der myeloablativen im Vergleich zur dosisreduzierten Konditionierung bei allogener SZT wertete das IQWiG 2 Registerstudien und eine prospektive Studie aus, die auch vorbehandelte Patienten einschlossen. Da auch bei diesen Studien das Verzerrungspotenzial vom IQWiG als hoch eingeschätzt wurde, war die Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Bei sonst widersprüchlichen Aussagen war lediglich das Ergebnis zur *therapiebezogenen Mortalität* einheitlich und zeigte einen Vorteil für dosisreduzierte Konditionierung.

B-3.3.2.3 Vergleich allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender versus HLA-angepasstem nicht verwandten Spender

Zum Vergleich allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender versus HLA-angepasstem nicht verwandten Spender konnte das IQWiG keine vergleichenden Studien identifizieren. In der vom IQWiG ausgewerteten EBMT-Registerstudie (Crawley 2007) waren sowohl Patienten mit Geschwisterspendern als auch nicht verwandten Spendern eingeschlossen worden. Zu dem Vergleich wurde mitgeteilt, dass bei nicht verwandten Spendern die Inzidenz der akuten GvHD Grad II bis IV erhöht war (52,3 % versus 36,9 %, $p=0,007$). Es wurde in dieser Publikation zwar mitgeteilt, dass im Gesamtkollektiv ein *Zusammenhang zwischen Mortalität und Entwicklung einer schweren akuten GvHD* bestand ($p<0,001$), speziell für den Vergleich Geschwisterspender versus nicht verwandter Spender fehlt eine Auswertung zum Endpunkt Mortalität. Im Rapid Report vom 30.03.2015 konnte das IQWiG zu dieser Frage die Auswertung einer retrospektiven Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (El-Cheikh 2012) berücksichtigen. Für die untersuchten *Endpunkte OS, TRM und GvHD* fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Eine 2011 publizierte Analyse des US-amerikanischen Transplantationsregisters CIBMTR (nach Ende Literaturrecherche des IQWiG publiziert) schloss Myelompatienten ein, die zwischen 1989 und 2005 allogene transplantiert worden waren⁸⁰. Der Anteil nicht verwandter Spender hatte im untersuchten Zeitraum kontinuierlich zugenommen, von 5 % im Zeitraum 1989 – 1994 auf 32 % von 2001 bis 2005. Nicht verwandte Spender (HR 1,79, $p<0,001$) waren neben einem Patientenalter > 47 Jahre und einem Intervall > 24 Monate zwischen Erstdiagnose und allogener SCT signifikante ungünstige Prognosefaktoren in der Multivariationsanalyse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* und wurden deshalb für die Risikostratifikation verwandt.

B-3.3.2.4 Übersichtsarbeiten

2010 wurde ein systematisches Review mit daraus abgeleiteten Behandlungsempfehlungen zur allogenen Transplantation von Myelompatienten von der „International Myeloma Working Group“ (IMWG) unter Beteiligung von 2 deutschen Experten (Hermann Einsele, Nicolaus Kröger) veröffentlicht.⁸¹ Zum Vergleich dosisreduzierte allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender versus autologe SZT wurden in diesem Review 7 prospek-

⁸⁰ Kumar S et al.: Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood* 2011; 118(7):1979-88.

⁸¹ Lokhorst H et al.: International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4521–30.

tiv vergleichende Studien ausgewertet, neben den auch vom IQWiG analysierten Studien von Garban 2006, Bruno 2007, Rosinol 2008, Björkstrand 2011, BMT CTN 0102 und HOVON-50/54 auch die DSMM-V-Studie. Die letzte Studie wurden bislang nur als Abstract publiziert⁸² und deshalb vom IQWiG nicht berücksichtigt.

In die DSMM-V-Studie wurden nur Myelompatienten mit Deletion 13q14 eingeschlossen. Verglichen wurde eine autologe Tandemtransplantation mit einer autolog-allogenen Hybridtransplantation. Dem allogenen Transplantationsarm wurden alle Patienten zugewiesen mit einem verwandten oder nicht verwandten Spender mit maximal einem HLA-Mismatch. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bei einem Trend zugunsten der autologen Tandemtransplantation, aber keine signifikante Differenz (3-Jahresüberlebensraten 72 % vs. 60 %, $p=0,22$). Obwohl 60 % der Patienten das Transplantat eines nicht verwandten Spenders erhielten betrug die Therapie bedingte Mortalität (TRM) nach 2 Jahren nur 12,7 %.

Das Resümee der IMWG lautet: „Taken together from these prospective studies, it should be concluded that convincing evidence is lacking that Allo-RIC induces durable remissions of better quality as compared to Auto-SCT. This may become even more clear now that novel agents are given as post-transplantation therapy as demonstrated by the higher and sustained molecular remission rate after Auto-SCT than previously reported when a regimen of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone is given as consolidation therapy.“ Deutsche Übersetzung: Zusammengefasst sollte von diesen prospektiven Studien abgeleitet werden, dass ein überzeugender Beleg nicht existiert, dass allogene dosisreduzierte SZT dauerhafte Remissionen in besserer Qualität induziert als autologe SZT. Das könnte jetzt noch eindeutiger werden, wenn künftig neue Medikamente nach autologer SZT mit erwiesenermaßen besseren und länger anhaltenden molekularen Remissionen eingesetzt werden, wie dies für Protokolle mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamthason als Konsolidierungstherapie berichtet wurde.

B-3.3.2.5 Leitlinien, Therapieempfehlungen

Die Leitlinie der DGHO (Onkopedia Version Juli 2010 und unverändert Version 9/2013) enthält folgende Aussagen zur allogenen SZT: „Die allogene SZT ist der einzige kurative Ansatz zur Behandlung des MM. Ein Graft-versus-Myeloma-Effekt durch dabei transplantierte immunkompetente Zellen konnte nachgewiesen werden. Dieser lässt sich durch spätere Donorlymphozytengaben weiter verstärken. Stellenwert und Zeitpunkt einer allogenen SZT werden derzeit im Rahmen von Studien evaluiert. Patienten mit der Option einer allogenen SZT sollten frühzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden. Eine europäische Konsensuskonferenz empfiehlt bei jüngeren Patienten und fehlender Komorbidität und gutem Ansprechen auf Salvagetherapie bei einem Frührezidiv nach autologer SZT (< 1 Jahr) die allogene SZT.“⁸³

Bei den von der DGHO zitierten Empfehlung einer „europäischen Konsensuskonferenz“ handelt es sich um ein Editorial von JF San Miguel zu einem Beitrag von Richardson über eine Phase 1-Studie zur maximal tolerablen Dosis von Lenalidomid plus Bortezomib bei Patienten mit rezidierten oder refraktärem multiplen Myelom⁸⁴. In diesem Beitrag stellt der

⁸² Knop S et al.: Allogeneic Stem Cell Transplant versus Tandem High-Dose Melphalan for Front-Line Treatment of Deletion 13q14 Myeloma – An Interim Analysis of the German DSMM V Trial. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: Abstract 51

⁸³ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie: Multiples Myelom, Leitlinie. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@_@view/html/index.html
Zugriff am: 01.09.2015

⁸⁴ San Miguel JF: Editorial, Relapse/Refractory myeloma patient: Potential Treatment Guidelines. J Clin Oncol 2009; 27: 5676-5677.

Autor eigene Überlegungen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom an: *„Taking all these points into consideration the following potential guidelines emerge. In young patients relapsing shortly after autologous transplant (< 1 year) the goal should be to overcome drug resistance and therefore we would favor cocktails with a combination of all potentially effective drugs such as bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone plus cyclophosphamide or a regimen of bortezomib, dexamethasone, thalidomide, cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide, and etoposide. If very good PR or CR is achieved, the patient could proceed to an allotransplant (Allo) with a reduced intensity conditioning regimen (RIC). An alternative to RIC-Allo would be to consolidate the response with maintenance therapy.“* Deutsche Übersetzung: Unter Abwägung aller dieser Punkte ergeben sich die folgenden Leitlinien. Bei jungen Patienten die kurz nach autologer SZT rezidivieren (< 1 Jahr) sollte das Ziel die Überwindung der Medikamentenresistenz sein und dazu würden wir Protokolle mit einer Kombination aller potenziell effektiver Medikamente wie (...) empfehlen. Wenn eine gute PR oder CR erreicht wird, könnte der Patient mit dosisreduzierter allogener SZT behandelt werden. Eine Alternative zur dosisreduzierten allogenen SZT könnte medikamentöse Dauertherapie zum Erhalt der Remission sein.

In oben zitiertem systematischen Review der „International Myeloma Working Group“ (IMWG) ist folgende Empfehlung zur allogenenSZT enthalten: *„Future studies of Allo-SCT in myeloma should aim at improving the graft-versus-tumor effect while reducing the morbidity and mortality of Allo-SCT. Novel anti-MM agents in the post-Allo setting may favor the GVM effect. However, exact mechanisms of action as well as the optimal timing and dosage of these agents after transplantation have yet to be determined. New strategies should be explored prospectively in selected groups of patients. Due to careful high resolution HLA typing and improved supportive care, the outcome and toxicity of transplants with related and unrelated donors are comparable. Allo-RIC in myeloma should only be recommended in the context of clinical trials.“* Deutsche Übersetzung: Weitere Studien zur allogenen SZT sollten zum Ziel haben, den Transplantat-gegen-Tumor-Effekt zu verbessern und die durch allogene SZT bedingte Morbidität und Mortalität zu vermindern. Der Einsatz neuer Medikamente nach allogener SZT könnte diesen Effekt verstärken. Allerdings müssen die genauen Wirkmechanismen noch erforscht werden und der optimale Zeitpunkt und die Dosierung dieser Medikamente noch bestimmt werden. Neue Behandlungsstrategien sollten in prospektiven Studien bei speziellen Untergruppen von Patienten erforscht werden. Aufgrund der hochauflösenden HLA-Typisierung und verbesserter Supportivtherapie sind Behandlungsergebnisse und Toxizität bei verwandten und nicht verwandten Spendern vergleichbar. Allogene dosisreduzierte SZT sollte nur im Rahmen einer klinischen Studien empfohlen werden.

B-3.3.2.6 Laufende Studien

Zum Vergleich einer allogenen mit einer autologen SZT in der Erstlinientherapie von Myelompatienten sind weltweit zahlreiche Studien aktiv. Dargestellt werden nur Studien, die in Deutschland Patienten rekrutieren:

- **NCT00777998:**

Studienleitung Prof. Nicolaus Kröger, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Teilnahme von ca. 20 weiteren deutschen Transplantationszentren. Einschluss Myelom Stadium II oder III nach Durie und Salmon, Alter bis 55 Jahre, nicht mehr als 8 Zyklen Vorbehandlung mit Chemotherapie. Für Patienten, für die ein passender Spender maximal 4 Wochen nach erster autologer SCT gefunden wird: autologe Stammzellmobilisation, dann Melphalan 200 plus autologe SZT, 2 Monate später Melphalan plus allogene SCT, ab Tag 120 Thalidomiderhaltung für maximal 2 Jahre, ab Tag 180, 250, 320 und in Abhängigkeit von der MRD-Bestimmung auch noch später Gabe von Donorlymphozyten. Für Patienten oh-

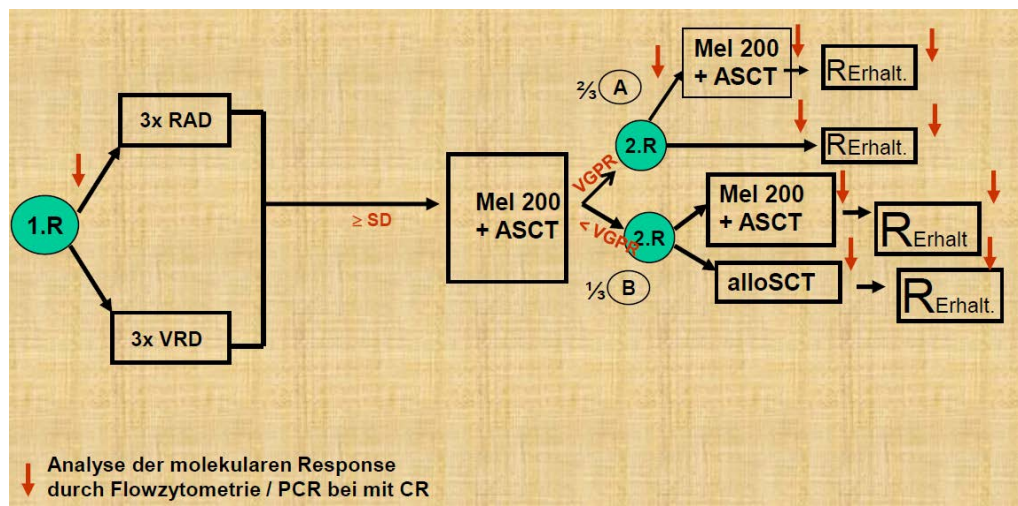
ne Spender: autologe Stammzellmobilisation, dann Melphalan 200 plus autologe SZT, nach 2 Monaten Wiederholung, ab Tag 120 Thalidomiderhaltung für maximal 2 Jahre. Primärer Endpunkt: Ereignisfreies Überleben nach 4 Jahren, Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt. Rekrutierung von 220 Patienten war geplant und ist mittlerweile beendet. Eine Auswertung ist frühestens ab 2017 zu erwarten.

▪ **NCT01685814, DSMM XIV**

Studienleitung Prof. Hermann Einsele, Uniklinik Würzburg, Teilnahme von ca. 30 weiteren deutschen Transplantationszentren. Einschluss therapiebedürftiges multiples Myelom (CRAB-Kriterien), keine vorherige Chemotherapie, Alter < 60 Jahre. Vorbehandlung nach 1. Randomisation mit 3 Kursen RAD (Lenalidomid, Doxorubicin, Dexamethason) versus 3 Kursen VRD (Bortezomib statt Doxorubicin). Danach bei allen Patienten Mobilisierung autologer Stammzellen gefolgt von Melphalan 200 und autologer SZT. Die weitere Therapie hängt vom Ansprechen ab. Bei Patienten mit mindestens vgPR 2. Randomisation für 2. Gabe von Melphalan 200 plus Lenalidomiderhaltungstherapie für 3 Jahre oder nur Lenalidomiderhaltungstherapie für 3 Jahre. Bei Patienten mit schlechterem Ansprechen 2. Randomisation für 2. Gabe von Melphalan 200 plus Lenalidomiderhaltungstherapie oder allogene SZT plus Lenalidomiderhaltungstherapie für 3 Jahre. Primärer Endpunkt: für die Induktion ist die Remissionsrate (1. Randomisation), für die Konsolidierungstherapie progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren, Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt. Rekrutierung von 406 Patienten bis Mai 2020 ist geplant. Die nachfolgende Abbildung zum Studienkonzept wurde aus dem Internet heruntergeladen.⁸⁵

⁸⁵ <http://www.bms-ev.de/wp-content/uploads/2011/01/MM-Total-Therapy-Prof.-Dr.-Wandt-28.05.2011.pdf>
Zugriff am: 09.12.2015

Abbildung 4: Studienkonzept der DSMM XIV-Studie⁸⁵



B-3.3.2.7 Gesamtbewertung

Die verfügbaren Daten lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Der Stellenwert der allogenen SZT in der Erstlinientherapie des multiplen Myeloms im Vergleich zur autologen SZT ist noch nicht abschließend gesichert.
2. Allerdings belegt die prospektiv vergleichende Studie (Bruno 2007), die nach Bewertung des IQWiG als einzige ein geringes Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zum Überleben aufweist, einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben und ereignisfreien Überleben, der in einer Spätauswertung mit einer Nachbeobachtung von 7 Jahren bestätigt wurde (Giaccone 2011). Als 2. Studie zeigte jetzt auch die Langzeitauswertung der Björkstrand 2011-Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 96 Monaten ab einem Zeitpunkt von 8 Jahren ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil.
3. Von 5 anderen prospektiv vergleichenden Studien zur gleichen Fragestellung, davon eine bislang nur als Abstract publiziert, zeigt keine Studie eine signifikante Differenz für Gesamtüberleben oder ereignisfreies Überleben bei allogener SZT im Vergleich zu autologer SZT.
4. Die therapieassoziierte Morbidität und wahrscheinlich auch Mortalität (TRM) ist bei allogener SZT im Vergleich zu autologer SZT höher.
5. Zum Vergleich myeloablative versus dosisreduzierte allogene SZT existieren nur vergleichende Studien mit hohem Verzerrungspotenzial. Einzige Aussage die einheitlich abzuleiten ist, ist eine geringere TRM bei dosisreduzierter allogener SZT im Vergleich zu myeloablativer allogener SZT.
6. Die prospektiv vergleichenden Studien schlossen bis auf die DSMM-V-Studie nur Patienten mit HLA-identischen Geschwisterspendern in den allogenen Transplantationsarm im Vergleich zur autologen Transplantation in der Erstlinie. Die DSMM-V-Studie liegt noch nicht als Vollpublikation vor, im Abstract ist keine Untergruppenanalyse zur Art des Spenders enthalten. Zum Vergleich allogene SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern versus nicht verwandten Spendern existieren nur retrospektive Registerauswertungen, die auf eine höhere therapieassoziierte Morbidität und Mortalität (TRM) nach allogener SZT mit nicht verwandten Spendern hinweisen. Ob dieser Unterschied zukünftig durch die Möglichkeit der hochauflösenden HLA-Typisierung und der verbesserten supportiven Therapie ausgeglichen werden kann, wie dies die IMWG annimmt, bleibt abzuwarten.

7. Aufgrund dieser Datenlage ist die IMWG-Empfehlung, allogene SCT bei Myelompatienten auf klinische Studien zu beschränken, gut begründet. Es existieren in Deutschland 2 prospektiv vergleichende multizentrische Studien in die Myelompatienten in der Erstlinie zum Vergleich allogene versus autologe SZT eingeschlossen werden konnten. Die Studie der Uniklinik Hamburg-Eppendorf hat allerdings 2014 die Rekrutierungsphase beendet, während die Studie der Uniklinik Würzburg aktuell (2015) noch für die Rekrutierung offen ist. . Beide Studien schließen auch Patienten mit nicht verwandten Spendern ein.
8. Außerhalb klinischer Studien kann bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwisterspenders bei geeigneten Patienten aufgrund des gesicherten Überlebensvorteils eine allogene Transplantation nach dem Protokoll von Bruno 2007 empfohlen werden.
9. Zur Nutzenbewertung muss die Auswertung der laufenden klinischen Studien abgewartet werden, insbesondere die der beiden in Deutschland aktiven Studien. Die Beratungen sollten deshalb zunächst vom G-BA ausgesetzt werden.

B-3.3.3 Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie

B-3.3.3.1 Darstellung der vorliegenden Daten

Bei Patienten mit primär refraktären oder rezidierten Myelomen, in der Regel nach Vorbehandlung mit autologer SZT, stellt sich genau wie in der Erstlinie die Frage, ob allogene SZT mit einem Zusatznutzen im Vergleich zu alleiniger Rezidivchemotherapie unter Einschluss neuer Substanzen wie IMiD und Bortezomib ggf. auch kombiniert mit nachfolgender erneuter autologen SZT verbunden ist.

Das IQWiG hat zu dieser Fragestellung keine Studien ausgewertet. Als Vollpublikation gibt es dazu nur prospektive Phase 2-Studien oder retrospektiv vergleichende Studien.

2010 wurde von Kröger die Endauswertung der EBMT-Studie zur allogenen SCT mit nicht verwandten Spendern von Myelompatienten mit Rezidiv nach autologer SZT veröffentlicht (nicht im IQWiG-Bericht erwähnt).⁸⁶ Eingeschlossen wurden 49 Patienten mit einem medianen Alter von 50 Jahren. Die Konditionierung bestand aus Fludarabin, Melphalan 140 und ATG. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 43 Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren 26 % und die 5-Jahresrate für progressionsfreies Überleben 20 %. Die Rezidivrate nach 3 Jahren lag bei 55 %. Die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (entspricht der TRM) nach einem Jahr betrug 25 %. Wichtigster Prognosefaktor war das Ausmaß der HLA-Übereinstimmung (TRM nach 1 Jahr bei HLA-Match (10 von 10) 10 % versus 53 % bei ≥ 1 HLA-Mismatch, $p=0,001$).

1998 wurde von Mehta J et al. (vom IQWiG identifiziert aber nicht ausgewertet) eine retrospektive vergleichende Studie von Patienten der Hochschulklinik Arkansas in Little Rock, USA veröffentlicht⁸⁷. Eingeschlossen wurden 42 Myelompatienten die allogene transplantiert worden waren, nachdem sie nach Melphalan 200 und autologer SZT entweder schlechter als PR angesprochen hatten oder ein Rezidiv/Progress entwickelt hatten. Das Transplantat stammte bei 35 Patienten von einem HLA-identischen Spender und bei 7 Patienten von einem nicht verwandten Spender. Zur Konditionierung wurden (mutmaßlich myeloablativ dosierte) Busulfan- ($n=27$) oder Ganzkörperbestrahlungs-basierte ($n=15$) Protokolle eingesetzt.

⁸⁶ Kröger N et al.: Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2010; 148(2): 323-31.

⁸⁷ Mehta J et al.: Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (9): 887–92.

Im Sinne eines „matched pair“ Verfahrens wurden diesen 42 Patienten als Kontrollgruppe 42 Patienten zugeordnet, die möglichst identische Prognosefaktoren aufwiesen. Diese Patienten waren zum zweiten Mal autolog transplantiert worden und hatten unterschiedliche Konditionierungsprotokoll erhalten, entweder mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung oder mit Melphalan 200. Die Gegenüberstellung der Prognosefaktoren zeigte, dass die Gruppen eine weitgehend identische Verteilung aufwiesen, u. a. für Alter (Median 42 Jahre), Art des Paraproteins, Karyotyp, beta2-Mikroglobulin, LDH, Ansprechen auf 1. Transplantation, Intervall zwischen 1. und 2. Transplantation. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 32 Monaten nach der 2. Transplantation war die 3-Jahresüberlebensrate im Arm mit zweifacher autologer SZT höher 54 % vs. 29,5, $p=0,013$, während die numerische Differenz im ereignisfreien Überleben zugunsten der Behandlung mit 2. autologer SZT nicht signifikant war (nach 3 Jahren 25 % versus 20 %, $p=0,3$). Ein Vorteil ergab sich für allogene Transplantation durch eine geringere Rezidiv-/Progressionsrate (nach 3 Jahren 31 % vs. 72 %, $p=0,03$). Auch das Progressionsmuster war verschieden. Während im Arm mit allogener SZT nach 20 Monaten kein Rezidiv mehr auftrat, kam es im Arm mit 2. autologer SZT zu kontinuierlichen Rezidiven im gesamten Beobachtungszeitraum von ca. 4 Jahren. Allogene SZT war mit einer signifikant höheren Rate an therapiebedingter Mortalität (TRM) verbunden (nach 1 Jahr 43 % vs. 10 %, $p=0,0001$).

2012 wurde eine retrospektive vergleichende Studie von Patienten der Universitätsklinik Würzburg und mehrerer italienischer Transplantationszentren von Myelompatienten mit Rezidiv nach autologer SZT nach dem „donor versus no donor“ Prinzip veröffentlicht (nach Ende Literaturrecherche des IQWiG publiziert).⁸⁸ Eingeschlossen wurden 169 Patienten, 75 Patienten mit HLA-kompatiblen Spender und die anderen 94 ohne Spender. In der Spendergruppe wurden 68 allogene dosisreduziert transplantiert, 24 hatten einen HLA-identischen Geschwisterspender und 44 einen nicht verwandten Spender. In der Kontrollgruppe bestand die Therapie aus konventioneller Chemotherapie unter Einschluss der neuen Substanzen wie Bortezomib oder IMiD. Bis auf das Alter, das bei den Patienten ohne Spender im Median 4 Jahre höher war (55 vs. 59 Jahre, $p<0,001$) und deshalb ein Hinweis für eine Verzerrung zugunsten der Patienten mit Spender ist, zeigten sich bei den Prognosefaktoren keine weiteren signifikanten Unterschiede. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 19 Monaten bei allen Patienten und 29 Monaten bei den überlebenden Patienten betrug die 2-Jahresüberlebensrate 54 % in der Spendergruppe und 53 % in der Kontrollgruppe ($p=0,329$). Einen Vorteil für die Spendergruppe ergab sich beim progressionsfreien Überleben (nach 2 Jahren 42 % vs. 18 %, $p<0,0001$). Die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (entspricht der TRM) innerhalb von 2 Jahren war in der Spendergruppe höher (22 % vs. 1 %, $p<0,0001$).

Auner AW et al. publizierten 2013 eine EBMT-Registeranalyse⁸⁹, in die 413 Myelompatienten eingeschlossen worden waren, die nach autologer SZT ein Rezidiv oder Progress erlitten hatten und dann mit RIC allogener SZT (58% HLA-identische Geschwisterspender, 38% nicht verwandte Spender) behandelt worden waren. Die mediane Überlebenszeit betrug 24,7 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 9,6 Monate. Die TRM lag nach einem Jahr bei 21,5%. Die 5-Jahresraten für OS bzw. PFS lagen bei ca. 30% bzw. ca. 20% (abgelesen aus den Kaplan-Meier-Kurven). Wichtigste unabhängige Prognosefaktoren für OS wa-

⁸⁸ Patriarca F et al.: Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma relapsed after autograft: a multicenter retrospective study based on donor availability. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (4): 617–26.

⁸⁹ Auner HW et al.: Reduced intensity-conditioned allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after autologous transplantation: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (11): 1395–400.

ren CMV-Status (günstig wenn Spender und Patient CMV-negativ) und Anzahl der vorherigen autologen SZT (günstig ≤ 1).

In eine an deutschen Zentren durchgeführte klinische Studie der Phase 2 wurden 33 Patienten mit nach autologer SZT rezidiviertem Myelom eingeschlossen⁹⁰. Sie erhielten nach dosisreduzierter Konditionierung mit Busulfan i.v. 11,2 mg/kg und Cyclophosphamid 120 mg/kg das allogene Stammzelltransplantat eines HLA-identischen Geschwisters (n=6) oder eines nicht verwandten Spenders (n=27). Ab Tag 120 war eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid vorgesehen, die 24 Patienten auch tatsächlich begannen. Die 3-Jahresraten für OS bzw. PFS betragen 79% bzw. 52%. Die TRM nach einem Jahr lag bei nur 6%. Die Rezidivrate nach 3 Jahren lag bei 42%.

B-3.3.3.2 Laufende Studien

In Deutschland gibt es aktuell (2015) keine aktiven Studien, in die Myelomatien nach Rezidiv zur Behandlung mit allogener Transplantation eingeschlossen werden können. Da entsprechende Studien in Deutschland nicht aktiv sind, ergibt sich die Frage, ob eine Erprobungsrichtlinie durch den G-BA nach § 137e SGB V zielführend ist. Zur Bewertung des Potenzials der Methode vgl. B-6.1.2 und B-6.7.2.

B-3.3.3.3 Auswertung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation

Um die Frage zu klären, ob eine Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext durchführbar ist und mit welcher Fallzahl gerechnet werden kann, hat der G-BA eine Datenanfrage an das Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST) gestellt. Das DRST hat eine Datenauswertung mit Angaben zu 917 Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt, die in den Jahren 2010 bis 2014 wegen der Diagnose eines multiplen Myeloms allogene transplantiert worden waren.

Die Tabelle enthielt folgende Angaben:

- EBMT-Zentrumsnummer
- Zentrum (nur Krankenhäuser aus Deutschland in der Datei enthalten)
- Jahr der allogenen Ersttransplantation
- Datum der allogenen Ersttransplantation
- Angabe, wie viele SZT vor der allogenen Ersttransplantation durchgeführt wurden
- Typ der vorherigen Transplantation (autolog oder allogene)
- Datum der Erstdiagnose des Myeloms
- Diagnose (bei allen Patientinnen und Patienten multiples Myelom, da Selektionskriterium)
- Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der allogenen Transplantation (partielle bzw. komplette Remission, stabile Erkrankung, Rezidiv, Progress)
- Bei einigen Patientinnen und Patienten Angaben zur Therapielinie, wie z. B. 1. PR oder 1. Rezidiv

⁹⁰ Kroger N et al.: Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. Bone Marrow Transplant 2013; 48 (3): 403–7.

Ziel der Analyse war die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, die jenseits der Erstlinie allogene transplantiert worden waren, um somit die Anzahl potentieller Kandidaten für die geplante Erprobungsstudie einschätzen zu können.

Zunächst wurde im Datensatz geprüft, an welcher Stelle die erste allogene Transplantation stand: Waren vor der allogenen SZT zwei weitere oder mehr Transplantationen erfolgt, wurde beim entsprechenden Fall davon ausgegangen, dass es sich um eine Behandlung jenseits der Erstlinie handelt. In der Erstlinientherapie werden in der Regel nicht mehr als 2 SZT'en (autologe Tandemtransplantation oder autolog-allogene Hybridtransplantation) durchgeführt.

Wenn nicht mehr als zwei Vortransplantationen angegeben waren, wurde im Datensatz geprüft, ob die betroffenen Patientinnen und Patienten als Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der allogenen Transplantationen einen Progress oder ein Rezidiv oder eine höhere als 1. Remission aufwiesen. Dann wurde ebenfalls vorausgesetzt, dass es sich um eine allogene SZT jenseits der Erstlinie handelte.

Nach den in der Tabelle erfassten Daten von 917 Patientinnen und Patienten erhielten nach dieser Auswertung im beobachteten Fünfjahreszeitraum mindestens 574 Patientinnen und Patienten (63%) eine Behandlung mit allogener SZT jenseits der Erstlinie. Daraus folgt, dass mit ca. 100 Fällen pro Jahr gerechnet werden kann.

B-3.3.3.4 Expertengespräch zur Durchführbarkeit einer Erprobungsstudie

Um die Frage zu erörtern, ob für die dargestellte Methode eine Erprobung gemäß § 137e SGB V notwendig, planbar und durchführbar ist, wurde im Auftrag des Unterausschusses Methodenbewertung am 22. Januar 2016 unter Einbeziehung von externen Sachverständigen ein Expertengespräch in der AG SZT durchgeführt.

Für das Gespräch wurden die einschlägigen Fachgesellschaften und Studiengruppen, namentlich die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), die German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT) angeschrieben und um die Entsendung eines Sachverständigen gebeten. Gemeinsam mit der Einladung wurde ein Studienkonzept für eine mögliche Erprobungsstudie (sowie ein zugehöriger Fragebogen verschickt. Die Sachverständigen wurden gebeten, diesen Fragebogen vorab schriftlich zu beantworten.

Es zeichnete sich im Ergebnis des Gesprächs eine hohe Zustimmung für die Notwendigkeit einer Erprobung in diesem Behandlungsfeld ab. Die wesentlichen erörterten Aspekte sind in Kapitel B-8.3 ausführlich dargestellt.

B-3.3.3.5 Gesamtbewertung

Bei Interpretation der verfügbaren Daten ist zu berücksichtigen, dass eine Behandlung mit allogener SZT zur Behandlung eines rezidierten / progredienten Myeloms nach autologer SZT nur ausgewählte Patienten erhalten, die positive prognostische Faktoren aufweisen wie jüngeres Alter, guter AZ, u.. s. w.. Zudem sind die verfügbaren Studienauswertungen sämtlich einer niedrigen Evidenzklasse zuzuordnen, da sie nicht prospektiv vergleichend durchgeführt wurden und deshalb der Vergleich mit Therapiealternativen mit einem erheblichen Verzerrungspotenzial behaftet ist.

Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen lassen die verfügbaren Daten folgende Schlussfolgerungen zu:

1. Es gibt keine Auswertungen prospektiver Studien von Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom zum Vergleich einer allogenen SZT mit alleiniger medikamentöser Tumorthherapie ggf. gefolgt von erneuter autologer SZT.
2. Die EBMT-Studie belegt nach allogener SZT mit nicht verwandten Spendern bei ausgewählten Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom ein hohes Risiko für Rezidive und behandlungsbedingte Sterblichkeit (TRM). Allerdings überlebten 20 % der Patienten 5 Jahre ohne Rezidiv, so dass von einem kurativen Potenzial auszugehen ist. Voraussetzung für ein günstiges Behandlungsergebnis scheint eine komplette HLA-Identität von Spender und Patient zu sein. Eine Auswertung einer neueren deutschen Studie zeigte zudem bessere Daten mit einer TRM innerhalb des 1. Jahres von unter 10%.
3. Eine retrospektiv vergleichende Studie nach dem „matched pair“ Verfahren aus der Ära der myeloablativen Konditionierung vor allogener SZT ergab bei ausgewählten Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom einen Vorteil im Gesamtüberleben für eine 2. autologe SZT im Vergleich zur allogenen SZT, bei niedrigerer Rezidivrate nach allogener SZT und einem hohen Risiko für TRM. Die italienisch-deutsche, retrospektiv vergleichende Studie zeigt bei Auswertung nach dem „donor versus no donor“ Prinzip bei ausgewählten Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom für die Gruppe mit allogenen Spendern im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Spender keinen Vorteil im Gesamtüberleben, aber einen Vorteil im rezidivfreien Überleben und einen Nachteil für TRM.
4. Ein Zusatznutzen einer allogenen SZT bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Tumorthherapie ggf. gefolgt von erneuter autologer SZT ist deshalb nicht gesichert. Insbesondere stellt sich die Frage, ob das Risiko für letale Toxizität bei allogener SZT aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit rezidivfrei zu überleben insgesamt mit einer günstigen Nutzen-Schaden-Relation verbunden ist oder ob der alternativen Therapie mit neuen Medikamenten ggf. in Kombination mit 2. autologer SZT aufgrund eines sehr geringen Risikos für letale Toxizität der Vorzug zu geben ist. Prospektiv vergleichende Studien sind deshalb notwendig, um diese versorgungsrelevante Frage zu klären und insbesondere auch die Merkmale der Patienten zu ermitteln, die von dieser Behandlung profitieren könnten. Nach Angaben im Jahresbericht 2014 des DRST⁹¹ hat die Anzahl der allogenen Ersttransplantationen von Patienten mit multiplen Myelom kontinuierlich von 115 im Jahr 2007 auf 218 im Jahr 2012 zugenommen und ist 2014 mit 170 wieder rückläufig gewesen. Leider fehlt eine Aufschlüsselung nach Krankheitsstadium, so dass nicht bewertet werden kann, wie hoch der Anteil der Patienten mit rezidiviertem Myelom ist.
5. Übereinstimmend wird bei allogener Transplantation von Myelompatienten, auch im rezidivierten Stadium aufgrund eines (bislang noch) kleinen aber relevanten Patientenanteils, der mehr als 5 Jahre rückfallfrei überlebt, von einem kurativen Potenzial ausgegangen. Da entsprechende Studien in Deutschland nicht aktiv sind, ergibt sich die Frage, ob eine Erprobungsrichtlinie durch den G-BA nach § 137e SGB V zielführend ist.

⁹¹ Deutsches Register für Stammzelltransplantation: Jahresbericht 2014.
<http://www.drst.de/download/jb2014.pdf> Zugriff am 09.12.2015

B-4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

Anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas vom 17.08.2004 wurde insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Bezüglich der Fragestellung „Stammzelltransplantation beim multiplen Myelom“ gingen 5 Stellungnahmen von insgesamt drei Stellungnehmenden beim G-BA ein:

Prof. Dr. Niederwieser, Universitätsklinikum Leipzig

*In Bezug auf die **Mehrfachtransplantationen (sowohl auto/auto als auch auto/allo)** hält der Stellungnehmende fest, dass das multiple Myelom nicht alleine durch autologe SZT geheilt werden könne. Daher würden zwei Strategien verfolgt: die autologe/autologe und autologe/allogene SZT. Das Evidenzlevel bewege sich zwischen I und III. Als Behandlungsrisiken werden auch hier Infektionen, chronische Graft-Versus-Host-Reaktionen und Rezidive angegeben.*

Prof. Dr. Ho und Dr. Hegenbart, Universitätsklinikum Heidelberg

*Die **allogene Stammzelltransplantation (SZT)** ist nach Auffassung der Stellungnehmenden erforderlich, da andere Verfahren bei dieser Erkrankung nicht kurativ seien. Die allogene Stammzelltransplantation stellt das einzige potentiell kurative Therapieverfahren beim multiplen Myelom dar. Die Wirksamkeit der allogenen Stammzelltransplantation beruhe im Gegensatz zur Chemotherapie auf immunologischen Mechanismen. T-lymphozyten des Spenders seien in der Lage, Tumorzellen im Körper des Patienten als fremd zu identifizieren und zu zerstören. Hierdurch könne im Gegensatz zur alleinigen Chemotherapie eine Langzeitremission oder sogar Heilung der Erkrankung erzielt werden. Die allogene Stammzelltransplantation kann nach Auffassung der Stellungnehmenden sowohl alternativ als auch additiv angewendet werden. Additiv bei Patienten unter 40 Jahren mit Partialremission nach Chemotherapie und alternativ zur autologen Stammzelltransplantation. Als Risiken der Behandlung mit allogener SZT wird die Graft-versus-Host-Reaktion und vor allem in den ersten 6 Monaten nach Transplantation Infektionen genannt.*

Prof. Dr. Niederwieser, Universitätsklinikum Leipzig

*Der Stellungnehmende führt zur **allogenen SZT mit reduzierter Konditionierung** aus, dass diese additiv zur autologen SZT und Chemotherapie zu erachten ist. So werden bei rechtzeitigem Einsatz der allogenen SZT mit reduzierter Konditionierung seiner Auffassung nach multiple Chemotherapien vermieden werden, wobei die Wirksamkeit bei Diagnose und Ansprechen auf die Chemotherapie am besten sei. Im Rezidiv seien die Ansprechraten am geringsten. Als mögliche Therapieansätze stehen die Chemotherapie, die autologe und allogene SZT zur Verfügung, wobei die allogene SZT mit reduzierter Konditionierung die einzige mit kurativem Potential sei. Die Evidenzlage beziehe sich bislang auf Level III/IV, werde sich aber zukünftig auf Level I zubewegen. Als Nebenwirkungen werden Infektionen, Graft-Versus-Host-Reaktionen und Rezidive angegeben.*

*In Bezug auf die **allogene SZT mit nicht verwandtem Spender** bringt der Stellungnehmende zum Ausdruck, dass die allogene SZT die einzige kurative Behandlung darstelle. Die autologe SZT hingegen führe zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, aber nicht zu Heilung. Die Heilung durch allogene SZT könne deshalb erfolgen, weil damit ein Graft-*

Versus-Host-Effekt induziert werde, der die malignen Zellen verdränge. Es handele sich dabei um eine additive Behandlung zur Chemotherapie. Die Aussagen beziehen sich auf Evidenzlevel II/III. Als Risiken der Behandlung werden Graft-Versus-Host-Reaktionen, Infektionen und Rezidive aufgeführt.

*Hinsichtlich der **allogenen SZT mit Geschwisterspender** führt der Stellungnehmende zunächst aus, dass Patienten im Stadium II-III nicht mit konventioneller Therapie geheilt werden könnten. Auch die autologe SZT führe nur zu einer Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, aber nicht zur Heilung der Erkrankung. Die allogene SZT sei hingegen die einzige kurative Behandlung. Demnach seien Patienten, die nach einer autologen SZT rezidivieren und jung sind, die typischen Kandidaten für eine allogene SZT. Als Behandlungsrisiken werden Infektionen, chronische Graft-Versus-Host-Reaktionen und Rezidive genannt.*

Die anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wurden dem IQWiG zur Verfügung gestellt und sofern relevant in die Beratungen einbezogen.

Die DGHO hat am 14. Dezember 2011, vor der Veröffentlichung des Abschlussberichts des IQWiG, beim G-BA eine schriftliche Stellungnahme abgegeben. In ihrem Schreiben verweist die DGHO auf Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die in ihrem Portal „Onkopedia“ veröffentlicht sind. Wesentliche Aspekte einer modernen, risikoadaptierten Therapie für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom seien in dem Bericht des IQWiG nicht berücksichtigt.

Die folgenden Kernaussagen sind in der Stellungnahme dargestellt:

1. Die Therapie des multiplen Myeloms werde grundsätzlich Risiko-adaptiert durchgeführt. Sie differenziere nach Symptomatik, Erkrankungsstadium, Alter und Allgemeinzustand. In der Erstlinientherapie werde eine Hochdosistherapie mit autologer SZT empfohlen.
2. Eine autologe Mehrfachtransplantation werde bei Patientinnen und Patienten empfohlen, die nach der ersten Transplantation keine komplette oder sehr gute partielle Remission erreichen.
3. Indikation für die allogene SZT sei ein Frührezidiv nach autologer SZT bei jüngeren Patienten. Solche mit besonders hohem Risiko für Therapieresistenz sollten über die Möglichkeiten einer allogenen SZT als Erstlinientherapie informiert werden. Eine Festlegung für die Intensität der Konditionierung werde angesichts der aktuellen Datenlage nicht empfohlen. Hierzu seien Ergebnisauswertungen großer multizentrischer Studien zum Einsatz einer dosisreduzierten Konditionierung abzuwarten.
4. Die Indikation für eine allogene SZT sei auf die Zweitlinientherapie bei jüngeren Hochrisikopatienten und -Patientinnen ohne signifikante Komorbidität zu beschränken. Diese Patientengruppe werde im Bericht nicht ausreichend differenziert.

B-5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die auch mit medizinischer Behandlung in der Mehrzahl der Fälle einen tödlichen Verlauf hat.

Aus dem schicksalhaften Verlauf der Erkrankung und den bisher noch unbefriedigenden Therapieergebnissen ergibt sich eine hohe Relevanz der medizinischen Fragestellung für die Versorgung und eine medizinische Notwendigkeit für die Weiterentwicklung von Therapieoptionen.

B-5.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Langzeitremissionen des multiplen Myeloms werden nur bei wenigen Patientinnen und Patienten, z. B. nach Hochdosischemotherapie und autologer SZT beobachtet. Neben einer langen Remission ist eine möglichst gute Lebensqualität Therapieziel. Außer einer rein symptomorientierten Therapie, die u. a. lokale Strahlentherapie beziehungsweise operative Versorgung von Skelettmanifestationen umfasst, kommen systemische onkologische Therapieformen zum Einsatz, die neben der konventionellen Chemotherapie und dem Einsatz von immunmodulierenden Substanzen und Proteasominhibitoren auch die verschiedenen Formen der autologen und allogenen Transplantation hämatopoetischer Stammzellen umfassen.

B-5.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Die Primärtherapie wird in Abhängigkeit von individuellen Merkmalen des Patienten, wie u. a. Alter und Nierenfunktion festgelegt. Dabei ist zwischen dem zu erwartenden Nutzen der Behandlung (lange Remissionszeiten, gute Lebensqualität) und den mit der jeweiligen Behandlung verbundenen Risiken (Toxizität) abzuwägen. Insbesondere bei der Frage, ob mehrfache Behandlungen mit Hochdosischemotherapie und autologer SZT oder Protokolle mit allogener SZT zur Anwendung kommen sollen, ist diese Abwägung geboten. Bei einigen Patienten, die mit allogener SZT behandelt werden, sind die anerkannten therapeutischen Standards vollständig oder weitgehend ausgeschöpft.

B-5.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Die Gesamtinzidenz in Deutschland lag im Jahr 2008 bei 6-7 pro 100.000; es wurden 5630 Fälle Neuerkrankungen registriert. Die Inzidenz betrug bei Männern und Frauen unter 45 Jahren weniger als 1 pro 100.000, bei Männern ab 75 Jahren 41 pro 100.000 und bei Frauen ab 75 Jahren 27 pro 100.000⁹². Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes gibt für das Jahr 2010 6140 Fälle an⁹³.

Die Behandlung mit allogener SZT ist mit erheblichen Risiken behaftet. Neben immunologischen Komplikationen, wie Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankungen, drohen besonders bei höherem Lebensalter Komorbidität oder reduziertem Allgemeinzustand lebensbedrohliche Komplikationen durch Infektionen, Blutungen und Schäden an inneren Organen. Es müssen Protokolle entwickelt werden, die das Risiko für solche Komplikationen vermindern. Da Patientinnen und Patienten mit multiplen Myelom trotz Behandlung mit allogener SZT eine hohe Rückfallrate aufweisen, muss trotz der Notwendigkeit zur Dosisreduktion der Konditionierung in höherem Lebensalter oder bei Komorbidität eine ausreichende Kontrolle des Wachstums der Tumorzellen erreicht werden. Vor diesem Hintergrund besteht eine dringende Notwendigkeit, für Behandlungen mit allogener SZT neue Behandlungsprotokolle zu entwickeln, die auch bei älteren Patientinnen und Patienten Langzeitremissionen ermöglichen. Um zu gewährleisten, dass eine kontinuierliche und systematische Verbesserung des Erkenntnisstandes erfolgen kann, sollten, wo immer möglich, Patienten mit Multiplem Myelom und Indikationsstellung zur autologen Tandemtransplantation oder zur allogenen SZT im Rahmen von prospektiv vergleichenden klinischen Studien behandelt werden.

⁹² Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts: ICD-10 C 90 (Plasmozytom), http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c90_plasmozytom.html
Zugriff am: 10.12.2015

⁹³ Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Krebs in Deutschland 2009/2010, Berlin 2013 http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/-krebs_in_deutschland_2013.pdf?blob=publicationFile Zugriff am: 10.12.2015

B-6 Bewertung des Potenzials

Ergibt die Überprüfung einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode SGB V, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist, ist nach § 137c Abs. 1 bei der Bewertung der Methode auch zu prüfen, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich etwa dadurch ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Das Potenzial als Behandlungsalternative fehlt insbesondere dann, wenn der G-BA auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass die Methode unwirksam oder gar schädlich ist.

B-6.1 Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit

Für die Bewertung des Nutzens der zur Bewertung anstehenden verschiedenen Stammzelltransplantationsmethoden beim Multiplen Myelom sind, wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, die Ergebnisse des entsprechenden IQWiG-Berichts sowie eines zugehörigen Rapid Reports berücksichtigt worden. Es ist derzeit nicht mit hinreichender Sicherheit zu beantworten, ob die gegenständlichen Methoden im Vergleich zur jeweils verfügbaren Standardbehandlung über- oder unterlegen ist. Die Bewertung stellt sich wie folgt dar:

B-6.1.1 Autologe Mehrfachtransplantation

Wie in Kapitel B-3.3.1 dargestellt, konnten Ergebnisse mehrerer qualitativ hochwertiger Studien überwiegend keinen Nutzen einer Tandem-Transplantation im Sinne einer Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu einer einfachen Anwendung dieser Behandlung in der Erstlinientherapie von Myelompatienten belegen. Dies betrifft insbesondere alle Studien, die auch aktuell eingesetzte Konditionierungsprotokolle mit reiner Hochdosischemotherapie ohne Ganzkörperbestrahlung geprüft haben. Explorative Untergruppenanalysen von 2 Studien weisen allerdings darauf hin, dass möglicherweise Patienten mit schlechtem Ansprechen (weniger als vgPR) ca. 3 Monate nach erster autologer Transplantation von einer Wiederholung dieser Behandlung profitieren. Demzufolge ist die Frage der Wirksamkeit bzw. eines möglichen Schadens der Methode noch nicht abschließend beurteilbar.

B-6.1.2 Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie

Wie in Kapitel B-3.3.2 dargestellt gibt es derzeit publizierte Auswertungen methodisch hochwertiger klinischer Studien nur zum Vergleich einer allogenen SZT mit autologer SZT in der Erstlinientherapie und nur bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Familienspenders. Übereinstimmend zeigen die Studienauswertungen eine höhere therapieassoziierte Morbidität und wahrscheinlich auch Mortalität (TRM) bei allogener SZT. Auch wenn die Studienergebnisse nicht einheitlich günstigere Überlebensraten für allogene SCT belegen, gibt es Hinweise, dass Patienten, die ein Transplantat von einem HLA-identischen Familienspender erhalten haben, langfristig von einer allogenen Transplantation durch eine Senkung des Rezidivrisikos profitieren könnten. Aus diesem Grund deutet nach Auffassung des G-BA die derzeitige Erkenntnislage an, dass der mögliche Nutzen den zu erwartenden Schaden überwiegen könnte. Inwieweit sich diese Erkenntnisse auf die Situation mit HLA-kompatiblen Fremd-

spendern übertragen lassen, ist gegenwärtig nicht zu bewerten. Es ist auch nicht ausreichend geklärt, bei welchen Fallkonstellationen der potenzielle Nutzen das Schadenspotenzial überwiegt. Ebenso ist unklar, welche Dosisintensität bei der Konditionierung im Einzelfall optimal ist, um einerseits die Tumorerkrankung effektiv zu kontrollieren, andererseits aber das Risiko für TRM zu begrenzen. Die Anwendung von allogener SZT in der Erstlinie, insbesondere beim Fehlen eines HLA-identischen Familienspenders sollte derzeit auf klinische Studien beschränkt werden.

B-6.1.3 Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie

Zu dieser Fragestellung gibt es, wie in Kapitel B-3.3.3 dargestellt, nur Studien niedriger Evidenz mit teilweise erheblichem Verzerrungspotenzial. Bei der Bewertung sind die deutlichen therapieassoziierten Risiken im Verhältnis zum kurativen Potenzial der Behandlung in einer Behandlungssituation mit schlechter Prognose und wenigen therapeutischen Alternativen zu bewerten. Da bei einigen Patienten in den genannten Studien rezidivfreie Überlebenszeiten von mehr als fünf Jahren beobachtet wurden, geht der G-BA insgesamt von einem Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aus.

B-6.2 Möglicher Ersatz einer aufwändigeren Methode

Die zu bewertenden Transplantationsverfahren haben nicht zum Ziel, aufwändigere Behandlungsoptionen zu ersetzen.

B-6.3 Möglicher Ersatz einer invasiveren Methode

Durch die hier zur Bewertung anstehenden Transplantationsverfahren werden in der Regel keine invasiveren Methoden ersetzt.

B-6.4 Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen

Die Behandlung mit allogener SZT ist mit erheblichen Risiken behaftet. Neben immunologischen Komplikationen, wie Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankungen, drohen besonders bei höherem Lebensalter, Komorbidität oder reduziertem Allgemeinzustand lebensbedrohliche Komplikationen. Es müssen daher Therapieoptionen entwickelt werden, die das Risiko für solche Komplikationen vermindern. Um zu gewährleisten, dass eine kontinuierliche und systematische Verbesserung des Erkenntnisstandes erfolgen kann, sollten, wo immer möglich, Patienten mit Multiplem Myelom und Indikationsstellung zur autologen Tandemtransplantation oder zur allogenen SZT im Rahmen von prospektiv vergleichenden klinischen Studien behandelt werden. Eine Behandlung eines rezidivierten / progredienten Myeloms mit einer allogenen SZT nach autologer SZT sollten aufgrund der aktuellen Erkenntnislage eher Patienten erhalten, die günstige Voraussetzungen für eine allogene SZT haben wie z. B. jüngeres Alter, guter Allgemeinzustand, Verfügbarkeit eines bei hochauflösender HLA-Typisierung identischen Spenders und deren Grunderkrankung eine ungünstige Prognose z.B. erkennbar am Karyotyp aufweist.

B-6.5 Erwartung weniger Nebenwirkungen

Die bewerteten Transplantationsverfahren haben zum Ziel, die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Ihre Anwendung kann mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen.

B-6.6 Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung

Siehe Kapitel B-6.1.

B-6.7 Abschließende Beurteilung des Potenzials

Zusammenfassend ergeben sich für die bewerteten Methoden folgende Bewertungen des Potenzials:

B-6.7.1 Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie:

Für jüngere Patientinnen und Patienten mit HLA-identischem Familienspender und gutem Allgemeinzustand gibt es Studienauswertungen, die Hinweise auf einen Nutzen der allogenen SZT im Sinne einer Überlebenszeitverlängerung aufgrund einer niedrigeren Rezidivrate trotz erhöhter transplantationsassoziierten Risiken geben. Allerdings sind die bislang veröffentlichten Studienergebnisse widersprüchlich, da andere Studienauswertungen den Überlebensvorteil nicht belegen konnten, teilweise sogar tendenziell günstigere Behandlungsergebnisse mit autologer SZT in der Erstlinie beschrieben. Zu berücksichtigen ist, dass sich der wahrscheinliche Vorteil einer niedrigeren Rezidivrate nach allogener SZT möglicherweise erst nach längerer Nachbeobachtung in einen Überlebensvorteil überträgt. Für eine abschließende Methodenbewertung ist es deshalb noch deutlich zu früh. Dazu sollten weitere Auswertungen bereits publizierter Studien mit längerer Nachbeobachtung und Auswertungen neuer, aktuell noch laufender Studien, insbesondere auch zu allogener SZT mit nicht verwandten Spendern abgewartet werden. In Erwartung dieser Studienergebnisse setzt der G-BA für die allogene SZT in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms die Beratungen aus.

B-6.7.2 Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie:

Die Methode weist das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Der G-BA plant zu dieser Fragestellung eine Erprobungsrichtlinie, da gegenwärtig keine maßgeblichen Studien in der Durchführung sind.

B-6.7.3 Mehrfachtransplantation

Die Mehrzahl methodisch hochwertiger klinischer Studien, die sich alle auf die Erstlinientherapie beziehen, zeigten keinen Überlebensvorteil für autologe Tandemtransplantation für das Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten im Vergleich zur einfachen Anwendung dieser Behandlung. Dies gilt insbesondere für alle Studien, in denen aktuell eingesetzte Konditionierungsprotokolle nur mit Chemotherapie ohne Ganzkörperbestrahlung zur Anwendung kamen. Andererseits weisen explorative Untergruppenanalysen von zwei Studien übereinstimmend darauf hin, dass eine autologe Tandemtransplantation für Patienten mit einem Ansprechen schlechter als vgPR nach erster autologer SZT einen Überlebensvorteil bieten könnte und damit eine erforderliche Behandlungsalternative darstellen könnte. In Erwartung der Ergebnisse laufender Studien setzt der G-BA das Beratungsverfahren zu dieser Fragestellung aus.

B-7 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die auch mit medizinischer Behandlung in der Mehrzahl der Fälle einen tödlichen Verlauf hat. Langzeitremissionen des multiplen Myeloms werden nur bei wenigen Patientinnen und Patienten, z. B. nach Hochdosischemotherapie und autologer SZT beobachtet. Neben einer langen Remission soll durch die Therapie eine möglichst gute Lebensqualität erreicht werden.

Die Therapie wird in Abhängigkeit von individuellen Merkmalen des Patienten, wie u. a. Alter und Nierenfunktion festgelegt. Dabei ist zwischen dem zu erwartenden Nutzen der Behandlung (lange Remissionszeiten, gute Lebensqualität) und den mit der jeweiligen Behandlung verbundenen Risiken (Toxizität) abzuwägen. Insbesondere bei der Frage, ob mehrfache Behandlungen mit Hochdosischemotherapie und autologer SZT oder eine allogene SZT zur Anwendung kommen sollen, ist diese Abwägung geboten. Bei einigen Patienten, die mit allogener SZT behandelt werden, sind die anerkannten therapeutischen Standards vollständig oder weitgehend ausgeschöpft. Die Behandlung mit allogener SZT ist allerdings ihrerseits mit erheblichen Risiken behaftet, zum Beispiel eine Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung, lebensbedrohliche Komplikationen aufgrund von Infektionen, Blutungen oder Schäden an inneren Organen. Das Risiko eines Rückfalls beim multiplen Myelom auch nach einer allogenen Transplantation hoch. Darum muss bei der Wahl der Konditionierungstherapie zwischen der Toxizität auf der einen Seite und dem Rezidivrisiko auf der anderen Seite abgewogen werden. Die Datengrundlage für diese Entscheidung ist allerdings derzeit nicht ausreichend. Der G-BA hat Bewertungen zu folgenden Methoden vorgenommen:

Mehrfachtransplantationen

Die Ergebnisse mehrerer qualitativ hochwertiger Studien konnten überwiegend keinen Nutzen einer Tandem-Transplantation im Sinne einer Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu einer einfachen Anwendung dieser Behandlung in der Erstlinientherapie von Myelompatienten belegen. Dies betrifft insbesondere alle Studien, die auch aktuell eingesetzte Konditionierungsprotokolle mit reiner Hochdosischemotherapie ohne Ganzkörperbestrahlung geprüft haben. Explorative Untergruppenanalysen von 2 Studien weisen allerdings darauf hin, dass möglicherweise Patienten mit schlechtem Ansprechen (weniger als vgPR) ca. drei Monate nach erster autologer Transplantation von einer Wiederholung dieser Behandlung profitieren. Demzufolge ist die Frage der Wirksamkeit bzw. eines möglichen Schadens der Methode noch nicht abschließend beurteilbar. Aus Sicht des G-BA bietet die Methode für die angesprochene Patientengruppe das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Derzeit laufen Studien, in denen eine autologe Tandemtransplantation durchgeführt wird. Der G-BA setzt seine Beratungen bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse aus.

Allogene SZT in der Erstlinientherapie

Die Datengrundlage deutet nach Auffassung des G-BA darauf hin, dass der mögliche Nutzen der Methode den zu erwartenden Schaden aufgrund der therapieassoziierten Nebenwirkungen überwiegen könnte. Es ist allerdings weder geklärt, ob diese Anhaltspunkte von den vorliegenden Daten zu HLA-identischen Familienspendern auf die Nutzung von HLA-kompatiblen Fremdspendern übertragbar ist, noch ist hinreichend klar, bei welchen Fallkonstellationen der potenzielle Nutzen das Schadenspotenzial überwiegt. Ebenso ist unklar, wel-

che Dosisintensität bei der Konditionierung im Einzelfall optimal ist, um einerseits die Tumorerkrankung effektiv zu kontrollieren, andererseits aber das Risiko für TRM zu begrenzen. Es laufen gegenwärtig Studien, deren Ergebnisse einige dieser Fragen beantworten können. Der G-BA geht vom Vorliegen des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative aus. Daher setzt der G-BA in Erwartung dieser Studienergebnisse die Beratungen aus.

Allogene SZT jenseits der Erstlinientherapie

Zur Anwendung der allogenen SZT in diesem Anwendungsgebiet gibt es nur Studien niedriger Evidenz mit teilweise erheblichem Verzerrungspotenzial. Bei der Bewertung sind die deutlichen therapieassoziierten Risiken im Verhältnis zum kurativen Potenzial der Behandlung in einer Behandlungssituation mit schlechter Prognose und wenigen therapeutischen Alternativen zu bewerten. Bei einigen Patienten wurden in den genannten Studien rezidivfreie Überlebenszeiten von mehr als fünf Jahren beobachtet. Darum geht der G-BA insgesamt von einem Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aus. Der G-BA hat die Möglichkeit einer Erprobung der Methode mit Vertretern der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) und der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT) diskutiert. Dabei zeichnete sich seitens der Fachgruppen eine zustimmende Haltung zu einer Erprobung ab. Die Ergebnisse des Gesprächs sind in die Ausgestaltung einer Erprobungsrichtlinie eingeflossen.

B-8 Anhang

B-8.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-8.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

■ **Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung**

Bekanntmachung [1117 A]
der aktuellen Beratungsthemen
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 7
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
(Krankenhausbehandlung)

Vom 17. August 2004

Gemäß Nummer 4 der „Verfahrensregeln zur Beratung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V“ veröffentlicht der Gemeinsame Bundesausschuss diejenigen neuen und bereits erbrachten Methoden, die aktuell zur Überprüfung nach § 137c SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 Abs. 7 SGB V vom 17. August 2004 wird in den nächsten Monaten folgendes neue Thema indikationsbezogen beraten:

Behandlung mit Stammzelltransplantation

Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkatalogs des Ausschusses bis zum 31. Dezember 2004 einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie beim

Gemeinsamen Bundesausschuss

Abteilung II

Postfach 17 63

53707 Siegburg

Telefon: 0 22 41/93 88 20.

Siegburg, den 17. August 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 7 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Dr. Polonius

B-8.1.2 Fragenkatalog zur Stellungnahme



**Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 Abs. 7 SGB V**

12.10.2004

**Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkatalogs
zur Behandlung mit Stammzelltransplantation**

Gemäß § 137c SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, darauf hin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode diesen Kriterien nicht entspricht, darf sie im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zu Lasten der Krankenkassen nicht erbracht werden.

Da die Beratung der Stammzelltransplantation indikationsbezogen erfolgt, ist es erforderlich, dass Sie die Einzelindikation benennen, zu der Sie Ihre Stellungnahme abgeben. Sollten Sie zu mehreren Indikationen Stellung nehmen wollen, bitten wir Sie, diesen Fragenkatalog für jede Indikation einzeln zu beantworten. Möchten Sie zu einer weiteren Indikation Stellung nehmen, so benennen Sie auch diese. Bitte fokussieren Sie Ihre Stellungnahme insbesondere auf das spezielle, krankenhausspezifische Patientenklientel und machen Sie weiterhin Angaben über die für die Methode notwendige Strukturqualität.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V sind die wissenschaftlichen Belege (Studien, wiss. Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wissenschaftlichen Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Stammzelltransplantation maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Folgende Indikationen für eine Behandlung mit Stammzelltransplantation werden beraten:

Verfahren	Indikation
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv • Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv • Hodgkin-Lymphom • chronisch lymphatische Leukämie (CLL) • Multiples Myelom • schwere aplastische Anämie
Allogene Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples Myelom, alle Stadien
Autologe Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML) • chronisch lymphatische Leukämie (CLL) • solide Tumoren (Weichteilsarkome, Brustkrebs)
Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (allogen)	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML) • Non-Hodgkin-Lymphom • Multiples Myelom
Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (autolog)	<ul style="list-style-type: none"> • Solide Tumoren (Brustkrebs)
In-vitro-Aufbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML)
Mehrfachtransplantationen	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphom • Multiples Myelom

Fragenkatalog zur Stammzelltransplantation

0. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. Indikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung (Indikation)?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o. g. Erkrankung?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise) in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der Stammzelltransplantation zu erreichen?
5. Wie ist die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden (und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf)?
6. Ist die Stammzelltransplantation alternativ oder additiv anzuwenden?
7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
8. Können durch die Stammzelltransplantation Risiken oder Nebenwirkungen anderer (etablierter) Behandlungsmethoden vermieden werden?
9. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Stammzelltransplantation verbunden?
10. Welchen Einfluss hat die Stammzelltransplantation auf die Lebensqualität der Patienten?

Ergänzende Fragen zur Anwendung

11. Gibt es verschiedene Stammzellquellen und Transplantationsverfahren und welche sind als optimal anzusehen?
12. Welche strukturellen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
13. Welches Therapieschema muss in welchem Stadium der o.g. Erkrankungen eingehalten werden und wie ist dieses belegt?
14. Gibt es innerhalb der Indikation (Erkrankung) unterschiedliche Subgruppen bzw. Prognosefaktoren (z.B. Immunphenotypisierung, Genexpressionsprofile), die relevant sind in Hinblick auf die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation?
15. Gibt es in Bezug auf die hier gestellten Fragen zur Stammzelltransplantation wesentliche Unterschiede zwischen der Behandlung von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen?
16. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

17. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. genannten Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
18. Ist angesichts der Behandlungsalternativen die Stammzelltransplantation erforderlich und wenn ja, warum?
19. Ist die Behandlung der o.g. Erkrankung mittels Stammzelltransplantation stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

20. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?
21. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der Stammzelltransplantation (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)?
22. Wie sind die Kosten der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen (etablierten) Methoden?
23. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der Stammzelltransplantation vermieden werden im Vergleich zu etablierten Verfahren?

Weitergehende Stellungnahmemöglichkeit

24. Gibt es weitere Aspekte der Stammzelltransplantation, zu denen Sie Stellung nehmen möchten und die nicht im Fragebogen explizit abgefragt werden?

B-8.1.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK) Schwarzwald-Baar Klinikum GmbH, Villingen-Schwenningen	Prof. Dr. Wolfram Brugger		Aggressive Non-Hodgkin Lymphome mit intermediär-hohem (2 Risikofaktoren) bzw. Hochrisiko-Kriterien (3 Risikofaktoren) gemäß altersabhängigem internationalen Prognoseindex in erster Remission.
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK) Diakonie-Klinikum Stuttgart, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Schmerztherapie	Prof. Dr. Else Heidemann		Keimzelltumoren mit Hochrisiko-Kriterien
			Leukämien, die sonst nicht therapierbar sind
ALL-REZ BFM Studienzentrale Charité - Berlin Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie	Prof. Dr. Dr. G. Henze Dr. A. v. Stackelberg (Studienkoordinator)	Autologe SZT	Akute lymphatische Leukämie (ALL) in CR2 nach Hochrisiko ZNS-Rezidiv
Deutsche CLL-Studiengruppe – DCLLSG Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hämatologische Abteilung, Hamburg	PD Dr. P. Dreger	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, Zentrum für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation, Wiesbaden	PD Dr. R. Schwerdtfeger	Stellungnahme zum Indikationskatalog der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation	
Elterninitiative leukämie- und tumorkranker Kinder Würzburg e.V.	Christel Lochner	Bezug auf den Antrag des VdAK vom 29.04.04	
Heinrich Heine Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	Dr. Gabriele Calaminus	Hochdosistherapie mit Stammzell oder Knochenmarksrescue	Keimzelltumore im Kindes- und Jugendalter
Johannes Gutenberg-Universität Mainz	PD Wolfgang Herr,	Allogene Blutstammzell-	Metastasiertes Nierenzellkarzinom (RCC)

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Klinikum III. Medizinische Klinik und Poliklinik	Dr. Karin Kolbe	transplantation mit verwandten oder nicht verwandten gesunden Spendern	
Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie/Onkologie GmbH, Idar-Oberstein	Prof. Dr. Dr. A. A. Fauser, PD Dr. N. Basara	SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute myeloische Leukämie (AML)
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main Klinik für Kinderheilkunde III Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie	Prof. Dr. Peter Bader	Haploidentisches Stammzelltrans- plantationsverfahren	
Klinikum der Universität München Kinderklinik und Poliklinik	Dr. Monika Führer	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	schwere aplastische Anämie
Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III - Grosshadern	Prof. Dr. H.J. Kolb		unspezifisch
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie	PD Dr. Michael Koenigsmann	Autologe SZT	Multiples Myelom
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Klinikum, Med. Klinik und Poliklinik V Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie	Dr. Markus Thalheimer	autologe Blutstammzell- transplantation	Knochen-, Ewing- und Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter
Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde Hämatologie – Onkologie (in Ergänzung zur Stellungnahme Prof. Kremens, Essen)	Prof. Dr. U. Bode PD Dr. G. Fleischhack	Autologe SZT	primitiv neuroektodermale Tumore des Hirns im Kinder- und Jugendalter

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus – Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Prof. Dr. Martin Bornhäuser	Allogene SZT mit dosis- reduzierter Konditionie- rung	AML und MDS
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus - Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Dr. Johannes Schetelig	Allogene SZT	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugend- medizin, Abteilung für pädiatrische Hämatologie/ Onkologie und Endokrinologie	Prof. Dr. Bernhard Kremens	Autologe SZT	Kinder und Jugendliche: Neuroblastom / High risk Gruppe
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) hier: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Autologe SZT	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Nicht myeloablative SZT (allogen)	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
			Non-Hodgkin Lymphome im Kindes- und Jugendalter: - Rezidiv/Progress während/nach front-line Therapie - refraktäres vitales Restlymphom nach front-line Therapie
Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie	Prof. Dr. J. Finke	Allogene SZT, insbes. von nicht verwandten Spendern	ältere Patienten mit nicht in Remission befindli- cher akuter myeloischer Leukämie oder Myelodysplasie
Universitätsklinikum Heidelberg Medizinische Klinik V der Abteilung für	Prof. Dr. A.D. Ho, Dr. Ute Hegenbart	Allogene SZT	Multipl. Myelom

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Innere Medizin			
Universitätsklinikum Leipzig Medizinische Klinik II Fachabteilung Hämatologie/Onkologie	Prof. Dr. Dietger Niederwieser	SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Akute myeloische Leukämie (AML)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
			Solide Tumoren (Weichteilsarkome und Brust- krebs)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	NHL
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Multipl. Myelom
		nicht myeloablative SZT (autolog)	Solide Tumoren (Brustkrebs)
			Akute myeloische Leukämie (AML) und in vitro Aufbereitung
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute myeloische Leukämie (AML)
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute lymphatische Leukämie refraktäres Rezidiv
	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediären Malignitätsgrad	
	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Hodgkin Lymphom	

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Multiples Myelom
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	schwere aplastische Anämie
		Allogene SZT mit Geschwisterspender	Multiples Myelom (alle Stadien)
		Autologe SZT	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		Autologe SZT	Chronische myeloische Leukämie
		in vitro-Aufbereitung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		In vitro-Aufbereitung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
		Mehrfachtransplantation sowohl auto/auto als auch auto/allo	Multiples Myelom
		Mehrfachtransplantation	Non-Hodgkin Lymphom
		Allogene SZT mit unverwandten Spender	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
		Autologe SZT	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie Pädiatrische Onkologie/Hämatologie/KMT-Einheit	Dr. Alexander Claviez	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)	M. Hodgkin (=HD, Hodgkin-Lymphom, HL) im Kindes- und Jugendalter
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Homburg	Prof. Dr. N. Graf		Nephroblastom
Universitätsklinikum Tübingen,	Prof. Dr. Lothar Kanz	Autologe periphere Blut-	Therapierefraktäre Autoimmunerkrankungen,

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Med. Klinik und Poliklinik, Abteilung und Lehrstuhl II Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie		stammzelltrans- plantation	insbesondere Kollagenosen (SLE, Systemskle- rose, Myositiden), Vaskulitiden (M. Wegener, M. Behcet, Churg-Strauss-Syndrom, Panarterii- tis nodosa, Takayasu-Arteriitis, rezidivierende Polychondritis, kryoglobulinämische Vaskulitis, mikroskopische Polychondritis, kryoglobulinä- mische Vaskulitis, mikroskopische Polyangiitis) sowie extrem therapieresistente Fälle von ju- veniler Arthritis oder Rheumatoider Arthritis, bei denen selbst Biologika versagen.
Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung 1 Hämatologie/Onkologie und Allgemeine Pädiatrie	Prof. Dr. Dr. Dietrich Niethammer	in vitro-Aufbereitung (HLA-nichtidentische (haploidentische) Familienspender)	ALL, AML, CML (sowie MDS und nichtmalignen Erkrankungen)
		in vitro-Aufbereitung (HLA- idente Fremdspender)	Akute myeloische Leukämie (AML)
		in vitro-Aufbereitung (HLA idente Fremdspender)	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		in vitro-Aufbereitung (autologe SZT)	
Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik Pädiatrische Onkologie	Prof. Dr. P.-G. Schlegel	Bezug auf den Antrag des VdAK vom 29.04.04 sowie des Gutachtens zum Antrag KC-Onkologie 3665/2003	

B-8.2 Beauftragung und Abschlussbericht des IQWiG

B-8.2.1 IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 2 SGB V

zur Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

vom 15.03.2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 2 SGB V beschließt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin wie folgt zu beauftragen:

Auftrag an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 17.08.2004 beschlossen, die Methode Stammzelltransplantation daraufhin zu überprüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Der Antrag auf Überprüfung der Methode ist in der Anlage beigefügt.

Die Beratung wurde am 11.11.2004 öffentlich angekündigt. Der beigefügte Fragenkatalog diente Interessierten zur Strukturierung ihrer Stellungnahmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind ebenfalls beigefügt.

I. Auftragsgegenstand

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen vornehmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode Stammzelltransplantation für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich sind, werden diese der G-BA in der Besetzung gem. § 91 Abs. 7 SGB V noch beschließen und zur Verfügung stellen.

II. Weitere Auftragspflichten:

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

- a) die Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus zu beachten, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss die dann gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Abgabetermin:

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis zum 30.09.2005 erfolgen. Bei indikationsbezogener Bearbeitung des Auftrages sollen die jeweils bearbeiteten Indikationen umgehend dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung gestellt werden.

Anlagen zum Auftrag an das IQWiG:

Antrag auf Überprüfung der Methode Stammzelltransplantation vom 29.04.2004

Fragenkatalog zur Einholung von Stellungnahmen

Beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangene Stellungnahmen

Siegburg, den 15.03.2005

**Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 Abs. 2 SGB V**

Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

B-8.2.2 Abschlussbericht des IQWiG „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom“

Der Abschlussbericht des IQWiG „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom“ (Auftrag N05-03C, Version 1.0, Stand: 19.09.2011) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar:

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n05-03c-stammzelltransplantation-bei-multiplem-myelom.1170.html>

abgerufen am 20.05.2015

B-8.2.3 Arbeitspapier des IQWiG „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom: Bewertung der Studie BMT CTN 0102“

Das Arbeitspapier des IQWiG „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom: Bewertung der Studie BMT CTN 0102“ (Auftrag N05-03C, Version 1.0, Stand: 19.12.2011) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar:

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/ga11-01-stammzelltransplantation-bei-multiplem-myelom-bewertung-der-studie-bmt-ctn-0102.5379.html#overview>

abgerufen am 20.05.2015

B-8.2.4 Rapid Report des IQWiG „Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – Update“

Der Rapid Report des IQWiG „Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom – Update“ (Auftrag N14-03, Version 1.0, Stand: 30.03.2015) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar:

<https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n14-03-stammzelltransplantation-bei-multiplem-myelom-folgeauftrag-zu-auftrag-n05-03c.6361.html#overview>

abgerufen am 20.05.2015

B-8.2.5 Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom“

Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation beim multiplen Myelom

IQWiG-Bericht	Stammzelltransplantation bei multiplem Myelom vom 19.09.2011 Arbeitspapier vom 19.12.2011
Auftraggeber:	G-BA gem. § 91 Abs. 2 SGB V Beschluss vom 15.03.2005
Inhaltliche Vorbereitung	UA MB (stationär) Beratung im UA MB (stationär) am 22.11.2005: Konkretisierung
Überprüfung erfolgt durch:	UA MB (sektorübergreifend)

Auftragsgegenstand:

„Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode SZT bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen vornehmen. Die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode SZT für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich sind, werden diese der G-BA in der Besetzung gem. § 91 Abs. 7 SGB V noch beschließen und zur Verfügung stellen.“

Ergebnis der formalen Prüfung

Der IQWiG-Bericht wird formal angenommen und als eine Grundlage für die weiteren Beratungen herangezogen. Einschränkend stellt die DKG fest, dass aufgrund der im Bericht dargestellten Angaben zum Fachgebiet der externen Sachverständigen und aufgrund der Anmerkung, dass der externe Reviewer des Vorberichts nicht in die Erstellung des Abschlussberichts eingebunden war, nicht erkennbar sei, ob die notwendige hämatologisch-onkologische Expertise durchgehend in den Bericht eingebunden wurde.

B-8.3 Dokumentation zum Expertengespräch vom 22. Januar 2016

Sachverhalt

Um die Frage zu erörtern, ob für die allogene SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie eine Erprobung gemäß § 137e SGB V notwendig, planbar und durchführbar ist, wurde im Auftrag des Unterausschusses Methodenbewertung am 22. Januar 2016 unter Einbeziehung von externen Sachverständigen ein Expertengespräch in der AG SZT durchgeführt.

Für das Gespräch wurden die einschlägigen Fachgesellschaften und Studiengruppen, namentlich die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), die German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT) angeschrieben und um die Entsendung eines Sachverständigen gebeten. Gemeinsam mit der Einladung wurden ein Studienkonzept für eine mögliche Erprobungsstudie (s. Anlage 1) sowie ein zugehöriger Fragebogen verschickt. Die Sachverständigen wurden gebeten, den Fragebogen im Vorhinein des Gesprächs schriftlich zu beantworten.

Folgende Sachverständige haben den G-BA im Rahmen des Expertengesprächs unterstützt:

Fachgesellschaft / Studiengruppe	Sachverständiger	Anmerkung
DAG-KBT	Prof. Kröger	schriftliche Beantwortung des Fragebogens, Teilnahme am Gespräch
DSMM	Prof. Einsele	schriftliche Beantwortung des Fragebogens, Teilnahme am Gespräch
GMMG	Prof. Goldschmidt	schriftliche Beantwortung des Fragebogens, keine Teilnahme am Gespräch

Die anwesenden Sachverständigen erhielten im Rahmen eines einleitenden Vortrags Informationen zum aktuellen Beratungsstand und zu den gesetzlichen Grundlagen einer Bewertung nach § 137c SGB V sowie einer Erprobung nach § 137e SGB V.

Im Anschluss fand das Gespräch auf Grundlage der schriftlich eingegangenen Rückmeldungen der Sachverständigen zum Fragebogen statt. Nachfolgend sind die schriftlichen Antworten der Sachverständigen sowie die ergänzenden, mündlich vorgetragenen Inhalte aus dem Expertengespräch in einer Übersicht dokumentiert.

Fragebogen mit schriftlichen Antworten und ergänzenden Ergebnissen aus dem Expertengespräch

Name des Sachverständigen
Prof. Dr. Hermann Einsele (E)
Prof. Dr. Nicolaus Kröger (K)
Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt (G)

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
1. Notwendigkeit und Durchführbarkeit	
1.1 Halten Sie eine Erprobung zu dieser Fragestellung durch den G-BA für notwendig und dem Grunde nach durchführbar?	<p>E: ja</p> <p>K: Unbedingt notwendig, je nach Sample-size Kalkulation (abhängig vom primären Endpunkt) auch als rationale Studie machbar.</p> <p>G: Die Fragestellung des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation beim rezidierten Multiplen Myelom ist aktuell. Eine prospektive randomisierte Studie ist in Deutschland zu dieser Fragestellung realisierbar. Ein Studienstart sollte baldmöglichst erfolgen, da neue Therapien beim Multiplen Myelom die Prognose verbessern und auch ohne allogene Transplantation Langzeitüberleben von >10 Jahren bei jüngeren Patienten (<70 Jahre) erreicht wird. Im Rezidiv stehen viele neue Kombinationstherapien zur Verfügung. Die Immuntherapie des MM wird nachhaltig entwickelt.</p>
2. Konzeption und Durchführung der Studie	
2.1 Können Sie schätzen, wie viele Zentren sich an einer solchen Studie in Deutschland beteiligen würden?	<p>E: 10</p> <p>K: > 20 Zentren, wünschenswert jedoch mehr erfahrene Zentren in allo SCT für MM (> 50 allo/Jahr) -10 Zentren</p> <p>G: Ca. 20 Zentren. Bitte beachten: Ein DSMM-HOVON-GMMG-Protokoll ist in der Aktivierungsphase. Gleiche Indikation! Prof. Kröger, Hamburg, bitte fragen, welche Aktivität er plant.</p>

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
2.2 Wieviele Patienten könnten pro Jahr für die Studie rekrutiert werden?	<p>E: 100</p> <p>K: ca. 100 bis 150</p> <p>G: 50-100 Patienten</p>
2.3 Was sollte man berücksichtigen, um eine möglichst hohe Zahl von Prüfzentren und Patienten/innen für die Studie zu gewinnen?	<p>E: effektive Induktionstherapie</p> <p>K: Einfache Einschlußkriterien</p> <p>G: Adäquate Finanzierung der Dokumentation. Interessante Begleitforschung (Prognosefaktoren, MRD..)</p>
2.4 Was wären nach Ihrer Bewertung notwendige Voraussetzungen für einen Erfolg der Studie?	<p>E: effektive Induktion + Konsolidierung mit DLI</p> <p>K: Studie sollte von der Fachgesellschaft (DAG-KBT) geleitet werden und entsprechendes Gütesiegel bekommen (Krebsgesellschaft/EBMT)</p> <p>G: Einbeziehung der DSMM / GMMG Studiengruppen. Studienziel – Overall survival?</p>
2.5 Was können G-BA, Krankenhausgesellschaft, GKV und MDK zum Erfolg der Studie beitragen?	<p>E: finanzielle und ideelle Unterstützung</p> <p>K: Finanzierung der Studie nach GCP-bzw. AMG-Richtlinien</p> <p>G: Finanzielle Ausstattung der Studie. Hervorheben der Bedeutung einer „industriunabhängigen Studie“.</p>
<p>Ergebnis aus dem Expertengespräch zu Nummer 1 und 2:</p> <p><i>Die Sachverständigen betonen, dass die Erkenntnislage zur Behandlung mit allogener SZT von Myelompatienten jenseits der Erstlinientherapie noch nicht ausreichend ist und begrüßen daher das vorliegende Studienkonzept des G-BA für eine randomisiert kontrollierte Studie. Eine vergleichbare, derzeit laufende Studie ist den Sachverständigen nicht bekannt. Ferner weisen sie darauf hin, dass für eine Akzeptanz und Realisierung der Studie mitunter bedeutsam ist, dass die einschlägigen deutschen Fachgesellschaften die Durchführung der Studie unterstützen.</i></p> <p><i>Prof. Kröger präsentiert Ergebnisse zur allogenen SZT beim Multiplen Myelom aus dem EBMT („European Blood and Marrow Transplantation“)-Register. Daraus geht hervor, dass ca. 64% der allogenen SZT, die bei Myelompatienten in Deutschland durchgeführt werden, Behandlungen jenseits der Erstlinientherapie sind.</i></p>	

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
<p><i>Die Sachverständigen gehen davon aus, dass es in Deutschland jährlich ca. 100 Patienten gibt, die für eine Studie entsprechend des vom G-BA vorgelegten Studienkonzepts als Teilnehmer in Frage kommen. Prof. Einsele weist auf die Bedeutung einer vollumfänglichen Aufklärung hin, um die Patienten vor dem Hintergrund der potenziellen Risiken und Vorteile einer allogenen SZT in die Lage zu versetzen, informiert über eine Studienteilnahme zu entscheiden.</i></p> <p><i>Auf Nachfrage erläutern die anwesenden Sachverständigen zu der von Prof. Goldschmidt unter 2.1 erwähnten Studie, dass es sich hierbei um eine multizentrische Phase-2-Studie unter Beteiligung deutscher und niederländischer Studienzentren handelt. In der Studie soll ein neuer Therapieansatz zur Induktion einer tieferen Remission zur Anwendung kommen. Es sollen ca. 110 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studie wird aktuell aktiviert und für ein bis zwei Jahre rekrutieren. Die Experten erwarten deshalb, dass bis zum Start der vom G-BA geplanten Phase 3-Studie die Rekrutierung abgeschlossen sein wird, so dass sich für die Rekrutierung keine Konkurrenz der Studien ergeben würde.</i></p> <p><i>Die Sachverständigen weisen darauf hin, dass für die Planung und Durchführung einer wie von der AG SZT vorgeschlagenen Studie die Regelungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) maßgeblich sind. Die Frage, wie die Regelungen des AMG, beispielsweise im Hinblick auf den Sponsor gemäß § 4 Absatz 24 AMG, bei einer Erprobungsstudie anzuwenden sind, wird vom G-BA noch rechtlich geprüft.</i></p>	
<p>3. Ein- und Ausschlusskriterien</p>	
<p>3.1 Sind die vorgeschlagenen Eckpunkte nach Ihrer Bewertung sinnvoll?</p>	<p>E: o.k.</p> <p>K: Weitgehend: Bewertung für allo SCT etwas präziser formulieren, z. B: Organfunktion, Karnofsky, Komorbidität</p> <p>G: Die Eckpunkte sind sinnvoll.</p>
<p>3.2 Sehen Sie außer den vorgeschlagenen Kriterien noch weitere als notwendig an?</p>	<p>E: nein</p> <p>K: Nur chemosensitive (SD, MR, PR,CR) Patienten</p> <p>G: Begleitforschung ist essentiell.</p>
<p>Ergebnis aus dem Expertengespräch zu Nummer 3:</p> <p><i>Die AG SZT diskutiert gemeinsam mit den Sachverständigen, wie konkret die Einschlusskriterien der möglichen Studie festgelegt werden sollen. Bezüglich der Festlegung in der vom G-BA übermittelten Studienskizze, dass die Patienten nach Bewertung des behandelnden Arztes für eine Behandlung mit allogener SZT geeignet sein müssen, regt Prof. Kröger an, die Einschlusskriterien, beispielsweise im Hinblick auf den klinischen Status, Begleiterkrankungen und die Organfunktionen, klarer zu definieren. Prof. Heyll weist darauf hin, dass solche Festlegungen verbindlich sind</i></p>	

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
<p><i>und Patienten auch bei geringfügigen Abweichungen von den Einschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden können. Er empfiehlt deshalb in Übereinstimmung mit anderen Studiengruppen wie der DSHNHL, die Einschlusskriterien möglichst offen zu gestalten, so dass alle für eine allogene SZT in Betracht kommende Patienten eingeschlossen werden können. Wenn nur Patienten mit prognostisch besonders günstigen Merkmalen eingeschlossen werden, ist die Versorgungsrelevanz der Studie in Frage gestellt.</i></p> <p><i>Ferner diskutieren die Anwesenden die Frage, ob eine Altersgrenze im Studienprotokoll festgelegt werden solle. Prof. Kröger favorisiert eine obere Altersgrenze von z. B. 70 Jahren. Andererseits besteht Einigkeit, dass es, obwohl Patienten in höherem Lebensalter in der Regel seltener für die Durchführung einer allogenen SZT in Betracht kommen, vertretbar erscheint, sich für den Studieneinschluss am gesundheitlichen Zustand (u. a. Komorbiditäten, Organfunktionen, klinischer Zustand) der Patienten und nicht am biographischen Alter orientieren sollte.</i></p> <p><i>Die Anwesenden tauschen sich zu der von Prof. Kröger unter 3.2 im Vorhinein übermittelten Anmerkung aus, dass nur Patienten mit chemosensitiver oder unter Chemotherapie stabiler Erkrankung in die Studie eingeschlossen werden sollten. Prof. Kröger führt hierzu aus, dass bei denjenigen Patienten, die unter Reinduktionstherapie einen progrediente Erkrankungsverlauf haben, die weiteren therapeutischen Schritte so patientenindividuell festgelegt werden, dass eine Erfassung in der Studie nicht möglich erscheint.</i></p>	
<p>4. Verfahren für die Randomisation</p>	
<p>4.1 Welches der beiden beschriebenen Randomisierungsverfahren halten Sie für sinnvoller bzw. praktikabel?</p>	<p>E: klassisches</p> <p>K: Eine Stratifizierung bei klassischer Randomisierung nach frühem oder späterem Rezidiv ist sinnvoll (z. B. >< 15 Monate)</p> <p>G: Beide Methoden der Randomisation sind sinnvoll. Keine Präferenz.</p>
<p>4.2 Wie wäre die Übertragbarkeit von Daten aus einer Studie mit genetischer Randomisation auf reale klinische Bedingungen zu bewerten?</p>	<p>E: schwieriger als oben genannte</p> <p>K: Klassische Randomisierung als die saubere Methode. Spendersuche wird in ca. 80% erfolgreich sein, daher wird es bei genetischer Randomisierung wenig Patienten ohne Spender geben</p> <p>G: Die Übertragung der Daten ist mit Einschränkungen für die klinische Praxis möglich.</p>
<p>4.3 Sehen Sie außer den beiden beschriebenen Möglichkeiten noch ein geeigneteres Verfahren?</p>	<p>E: nein</p> <p>K: nein</p>

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
	G: nein
Ergebnis aus dem Expertengespräch zu Nummer 4:	
<p><i>Die AG tauscht sich mit den Sachverständigen zu den Vor- und Nachteilen der klassischen und genetischen Randomisierung entsprechend der von der AG vorgeschlagenen Studieneckpunkte aus. Die Sachverständigen sprechen sich für eine klassische Randomisierung aus.</i></p>	
<p><i>Die Anwesenden diskutieren den Zeitpunkt des Studieneinschlusses und die zeitliche Abfolge von Randomisierung und Spendersuche. Prof. Einsele schlägt vor, den Studieneinschluss und die Randomisierung nach den ersten beiden Zyklen der Remissionsinduktion durchzuführen und die Spendersuche erst nach Zuteilung in den Interventionsarm einzuleiten. Dies hätte den Vorteil, dass einerseits das Ansprechen auf die Reinduktionstherapie abgewartet werden könnte und andererseits nach Zuteilung in den Interventionsarm bei Fortführung der Induktionstherapie genügend Zeit für die Spendersuche vor allogener SZT bliebe. Prof. Kröger gibt zu bedenken, dass auch bei diesem Vorgehen den Patienten im Kontrollarm eine Spendersuche und allogene SZT zu einem späteren Zeitpunkt (beispielsweise als Rezidivtherapie) in Aussicht gestellt werden sollte. Diese zusätzliche Option könnte die Patienten womöglich stärker zu einer Studienteilnahme bewegen.</i></p>	
5. Primärer Endpunkt	
<p>5.1 Stimmen Sie dem Vorschlag „Gesamtüberleben nach 5 Jahren“ zu oder sehen Sie einen geeigneteren Endpunkt (z. B. PFS)?</p>	<p>E: Würde PFS wählen, da Rezidivtherapie nach allo effektiver</p> <p>K:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Nein, bei klassischer Randomisierung muss es für den Patienten auch die Option einer späteren Transplantation bestehen, sonst wird die Rekrutierung schwierig. 2.) OS berücksichtigt nicht die Salvage-Therapie, die OS beeinflussen können (OS sollte ein sekundärer Endpunkt sein). 3.) PFS ist der bessere Endpunkt hinsichtlich "Effektivität" 4.) 5 Jahre ist zu lange (Studienergebnisse zu spät, Studie zu teuer). Doku: primärer Endpunkt 3 (oder 4 J.) PFS. <p>G: Ja, gepowert auf OS. PFS für Bewertung der allo-TPX schwierig, da die Allo-Prozedur relativ toxisch ist.</p>
<p>5.2 Bei welchem numerischen Vorteil (bezogen auf einzelne Endpunkte) würden Sie von ei-</p>	<p>E: PFS signifikant verlängert, OS signifikant verlängert</p>

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
nem klinisch relevanten Vorteil für die Behandlung mit allogener SZT ausgehen?	K: PFS nach 3 (4 J.) Vorteil von 15% G: Die Fragen 5.2 + 5.3 müssen mit den Statistikern abgestimmt werden.
5.3 Welche Differenz sollte mit einer Power von 80% erkannt werden, z. B. 40% vs. 20% zu Gunsten der allogenen SZT?	E: 10 J. OS 20% vs 10% K: 35 vs. 20 G: keine Antwort
<p>Ergebnis aus dem Expertengespräch zu Nummer 5:</p> <p>Die AG und die Sachverständigen tauschen sich zu der Frage aus, ob das „Gesamtüberleben“ (OS) oder das „progressionsfreie Überleben“ (PFS) als primärer Endpunkt in der Studie festgelegt werden sollte. Folgende Aspekte werden u. a. diskutiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geeignetheit der Endpunkte für die Nutzenbewertung des G-BA, die sich auf die Bewertung patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) stützen muss - Vorteile bei der Definition des PFS als primären Endpunkt im Hinblick auf die Nachbeobachtungszeit - Einfluss der Behandlungsoptionen in der Rezidivtherapie (z. B. allogene SZT im Kontrollarm oder Donor-Lymphozyten-Infusionen im Interventionsarm) auf den Endpunkt OS. <p>Einigkeit bestand darin, dass beide Endpunkte ausgewertet werden sollen und die Fallzahl so gewählt werden sollte, dass auch klinisch relevante Differenzen im Gesamtüberleben erkannt werden können.</p>	
<p>6. Notwendigkeit der Reinduktion</p>	
6.1 Halten Sie es für sinnvoll zunächst mit dem Ziel der Remissionsinduktion eine Salvage-Chemotherapie in beiden Armen zu geben?	E: unbedingt K: Ja, möglichst ein effektives Regimen (3er Kombination) G: Eine Salvage-Therapie ist unbedingt notwendig.
6.2 Soll ein bestimmtes Protokoll vorgeschrieben werden?	E: ja K: Ja, einheitlich für beide Arme G: Wäre wünschenswert, z.B. KRd

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
7. Ausgestaltung des Kontrollarms	
7.1 Wie sieht die standardmäßige Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms aus? Wie sollte das therapeutische Vorgehen im Kontrollarm festgesetzt werden?	<p>E: Lenalidomidhaltiges Schema; zunehmend PI/IMiD Kombination</p> <p>K: Ja, möglichst Effektive, z. B. Carfilzomib/Revlimid/Dexamethason (Aspire-Studie analog oder 2. autologe Stammzelltransplantation)</p> <p>G: Dies muss diskutiert werden. Wünschenswert wäre eine einheitliche Reinduktion.</p>
7.2 Ist es sinnvoll, im Kontrollarm eine autologe SZT (mit dem Ziel von gleichen Konditionierungs-Chemotherapien in beiden Armen) vorzuschreiben?	<p>E: ja – wobei Konditionierung nicht identisch sein kann, allogene braucht mehr Immunsuppression</p> <p>K: Ja, das wäre sinnvoll; Konditionierung sollte jedoch nicht unbedingt identisch sein.</p> <p>G: Nein. Es sollte bei der autologen TPX als Hochdosistherapie Melphalan 200mg/m² KOF festgelegt werden. Dosisreduktion nach festgelegten Kriterien.</p>
7.3 Soll G-CSF eingesetzt werden?	<p>E: nein</p> <p>K: ja</p> <p>G: G-CSF nach allogener TPX eher nicht. G-CSF oder kein G-CSF ist kein no go.</p>
7.4 Halten Sie eine Erhaltungstherapie mit IMiD für sinnvoll? Wenn ja, welche?	<p>E: Ja – Len 5-10 mg/die</p> <p>K: Ja, Lenalidomid für 2 Jahre</p> <p>G: Erhaltungstherapie oder Langzeittherapie wird zunehmen.</p>
7.5 Soll bei bestimmten Patienten statt einem IMiD Bortezomib zur Erhaltung eingesetzt werden?	<p>E: nein</p> <p>K: Einheitliche Erhaltung in beiden Armen (DLI)</p> <p>G: Für Hochrisiko-Patienten (17p / 4;14) Bortezomib Langzeittherapie möglich (Sonneveld et al. JCO 2013 und ASH 2015, Abstract 29)</p>
Ergebnis aus dem Expertengespräch zu Nummer 7:	
<i>Die Sachverständigen sprechen sich dafür aus, im Kontrollarm eine autologe SZT durchzuführen. Als Vorteil dieses Vorgehens wird u. a. benannt,</i>	

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
<p>dass somit in beiden Studienarmen eine SZT durchgeführt würde. Dies könnte Vorteile für die Rekrutierung von Studienteilnehmern haben, da die Patienten die Behandlungsoptionen in Interventions- und Kontrollarm als vergleichbarer wahrnehmen würden.</p> <p>Bei den Experten besteht Einigkeit, dass als Induktionstherapie eine Kombination von Proteasominhibitor und IMiD optimal wäre. In Betracht käme zum Beispiel die kürzlich zugelassene Kombination Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason. Wenn man allerdings die Patienten erst nach 2 Kursen Induktion in die Studie aufnehmen würde, könnte man das Schema für die Induktionstherapie nur empfehlen aber nicht vorschreiben, da diese ersten beide Kurse nicht Bestandteil des interventionellen Studienprotokolls sein würden.</p> <p>Die Sachverständigen sprechen sich dafür aus, möglichst einheitlich in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie durchzuführen. Zwar sind derzeit noch keine Arzneimittel in der Erhaltungstherapie nach allogener oder autologer SZT beim Multiplen Myelom zugelassen. Eine Zulassung erster immunmodulatorischer Arzneimittel sei jedoch in absehbarer Zeit zu erwarten, allerdings nur nach autologer SZT.</p>	
<p>8. Ausgestaltung des Arms mit allogener SZT (Interventionsarm)</p>	
<p>8.1 Soll immer ein dosisreduziertes Konditionierungsprotokoll eingesetzt werden oder sollen jüngere und fitte Patienten/innen eine myeloablative Konditionierung erhalten?</p>	<p>E: gleichartig K: Toxizitäts-reduzierte Regimen (max 3), z. B. Bu/Thiotepa oder Bu/Cy; Flu/Melph 140 mg/m²; Flu/Treosulfan 36 g/m² G: Zu Punkt 8 kein Kommentar, da ich nicht direkt in die Allo-TPX involviert bin.</p>
<p>8.2 Sind die vorgeschlagenen Protokolle sinnvoll ausgewählt oder schlagen Sie andere vor?</p>	<p>E: modifizieren K: s.o.</p>
<p>8.3 Wenn die Konditionierung Busulfan enthält, muss dieses intravenös verabreicht werden?</p>	<p>E: ja K: Immer i. v. (weniger Tox)</p>
<p>8.4 Ist die vorgeschlagene GvHD-Prophylaxe sinnvoll oder würden Sie andere Medikamente als ATG, CsA und MMF einsetzen?</p>	<p>E: nein K: ATG bei Fremdspender optional; post Cyclophosphamid als Alternative GvHD Prophylaxe</p>
<p>8.5 Soll G-CSF eingesetzt werden?</p>	<p>K: ja</p>
<p>8.6 Halten Sie eine Erhaltungstherapie mit IMiD</p>	<p>E: ja s.o.</p>

Frage	schriftliche Antwort Sachverständiger
für sinnvoll? Wenn ja, welche?	K: Einheitlich: Lenalidomid
8.7 Soll bei bestimmten Patienten statt einem IMiD Bortezomib zur Erhaltung eingesetzt werden?	E: nein K: Nein, einheitlich in beiden Armen (hierbei: allo: zusätzlich DLI)
<p>Ergebnis aus dem Expertengespräch zu Nummer 8:</p> <p><i>Die Sachverständigen sprechen sich dafür aus, für den Interventionsarm zwei bis drei unterschiedliche Konditionierungsprotokolle vor allogener SZT zur Auswahl vorzugeben. Somit könnten auch Präferenzen der Studienzentren berücksichtigt werden. Es besteht Einigkeit, dass die Konditionierungsprotokolle in Studien der Phase II geprüft sein sollen.</i></p> <p><i>Bei der Erhaltungstherapie, die grundsätzlich in beiden Studienarmen gleich sein soll (s. Nummer 7), soll im Interventionsarm die Therapieoption mit DLI nach allogener SZT berücksichtigt werden.</i></p>	
<p>9. Rezidivtherapie</p>	
9.1 Halten Sie den Vorschlag, für den Studienarm mit allogener SZT (Absetzen der Immunsuppression und Gabe von DLI) im Falle eines erneuten Rezidivs für sinnvoll?	E: DLI muss dabei sein K: Rezidivtherapie sollte offen bleiben, wenn PFS als primärer Endpunkt gewählt wird. G: Kein Kommentar, siehe Punkt 8
9.2 Halten Sie andere oder zusätzliche Festlegungen für die Rezidivtherapie für sinnvoll?	E: nein G: Festlegung der ersten Rezidivtherapie sinnvoll. Bitte Einfluss von PFS I und PFS II beachten. PFS II ebenfalls dokumentieren.
<p>Ergebnis aus dem Expertengespräch zu Nummer 9:</p> <p><i>Die Sachverständigen schlagen vor, im Studienprotokoll keine spezifische Rezidivtherapie vorzuschreiben. Stattdessen soll in den Studienzentren patientenindividuell über die Rezidivtherapie entschieden werden.</i></p>	

Anlage 1 zum Expertengespräch

Mögliche Eckpunkte für eine klinische Studie zur Erprobung der allogenen SZT bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie (rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom)

Einschlusskriterien

- Diagnose: Multiples Myelom
- Rezidiv oder Progress unter bzw. nach systemischer Erstlinientherapie
- keine Vorbehandlung mit allogener SZT
- Patient/in nach Bewertung des/r behandelnden Arztes/Ärztin für Behandlung mit allogener SZT geeignet
- keine Altersbeschränkung
- Zustimmung des/der Patienten/in zur Studienteilnahme nach Aufklärung

Behandlungsarme

- **A** Kontrollarm ohne allogene SZT
- **B** Experimenteller Arm mit dem Behandlungsziel allogene SZT

Möglichkeiten für Randomisation

1. „Klassische“ Randomisation durch zufällige und verdeckte Zuordnung

- Spendersuche wird nur in Arm B eingeleitet
 - Es wird in der Reihenfolge geprüft:
 1. HLA-kompatibler Familienspender
 2. HLA-kompatibler nicht-verwandter Spender
 3. Haploidentischer Familienspender
 - Wenn ein nach Bewertung des Behandlungszentrums geeigneter Spender verfügbar ist, wird eine allogene SZT möglichst frühzeitig angestrebt
- Vorteile: Methodisch optimal, 1:1- oder auch 1:2-Randomisation möglich, Vorgehen entspricht der klinischen Praxis
- Nachteile: man akzeptiert auch nicht optimale Spender, Ergebnisse mit allogener SZT werden ungünstiger sein
- ⇒ Untergruppenanalysen in Abhängigkeit von der Art des Spenders im Studiendesign vorsehen und bei Fallzahlschätzung berücksichtigen
- ⇒ Spenderuntergruppen:
 1. HLA-identisch (12/12) versus 1-2 HLA-Mismatch versus >2 HLA-Mismatch
 2. identischer versus differenter CMV-Status
- ⇒ auf diese Weise kann bewertet werden, ob eine Über- oder Unterlegenheit im Vergleich zum Kontrollarm von der Art des Spenders abhängt

2. „Genetische“ Randomisation

- Spendersuche wird bei allen eingeschlossenen Patienten eingeleitet; Suche zunächst im Familienverband, wenn kein HLA-identischer Familienspender verfügbar; Sucheinleitung beim ZKRD; Dauer der Suche: maximal 3 Monate
 - folgende Kriterien muss der/die Spender/in erfüllen:
 1. HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 und DPB1 (=12/12) identisch bei HLA-DPB1 zählen nur nicht permissive Mismatch
 2. identischer CMV-Status
 3. bei Männern nur männliche Spender
 - Eine Kommission der Studienleitung trifft sich einmal im Monat. Die Mitglieder erhalten alle Unterlagen zur Spendersuche und entscheiden nach spätestens 3 Monaten ohne klinische Kenntnis des/der Patienten/in, ob ein nach oben festgelegten Kriterien geeigneter Spender verfügbar ist oder nicht. Entsprechend erfolgt die Zuordnung zu den Therapiearmen.
- Vorteile: maximale Patientensicherheit in Arm B,
günstigere Behandlungsergebnisse in Arm B,
Chance für Überlegenheit im Vergleich zum Kontrollarm größer
- Nachteile: methodisch nicht optimal,
Zahlenverhältnis der beiden Arme nicht vorab festzulegen,
Vorgehen entspricht nicht der klinischen Praxis
- ⇒ Aussage nur zu allogener SZT mit „optimalem“ Spender möglich
- ⇒ bei Überlegenheit im Vergleich zum Kontrollarm weitere Studien mit „nicht optimalen“ Spendern notwendig

Primärer Endpunkt der Studie

- Gesamtüberleben nach 5 Jahren

Therapieplan

- **alle Patienten**
 - Versuch einer Remissionsinduktion verzugsweise mit IMiD plus Proteasominhibitor, z. B. Lenalidomid, Carfilzomib, Dexamethason
 - Auswahl der Medikamente hängt von Vortherapie ab
- **entsprechende Randomisation**
 - Arm A
 - (1) wenn kein autologes Stammzellpräparat mehr verfügbar: Separation autologer Stammzellen z. B. nach CAD (Cylophosphamid, Doxorubicin, Dexamethason) und G-CSF⁹⁴

⁹⁴ Phase 3-geprüftes Mobilisierungsprotokoll von Neben K et al.: Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. Blood 119: 940-948, 2012

- (2) Bei Patienten geeignet für myeloablative Konditionierung und nicht älter als 65 Jahre: z. B. Konditionierung mit Busulfan 1mg/kg p. o. (Tag -6 bis -4, insgesamt 14 Dosen), Cylophosphamid 60 mg i. v. (Tag -3 bis -2).
Bei Patienten ungeeignet für myeloablative Konditionierung oder älter als 65 Jahre: z. B. Melphalan 100 mg/m² Tag -3 und -2
 - (3) Tag 0: autologe SZT, Filgrastim 5µg/kg ab Tag +1
 - (4) Erhaltungstherapie ?
- o Arm B⁹⁵
- (1) Bei Patienten geeignet für myeloablative Konditionierung und nicht älter als 65 Jahre: z. B. Konditionierung mit Busulfan 1mg/kg p. o. (Tag -6 bis -4, insgesamt 14 Dosen), Cylophosphamid 60 mg i. v. (Tag -3 bis -2).
Bei Patienten ungeeignet für myeloablative Konditionierung oder älter als 65 Jahre: z. B. Fludarabin 30 mg/m² Tag -6 bis -4, Melphalan 140 mg/m² Tag -3, ATG Fresenius bei HLA-identischem Familienspender (außer männlicher Patient und weiblicher Spenderin) 10 mg/kg, bei allen anderen Konstellationen 20 mg/kg jeweils Tag -3 bis -1.
Falls auch haploidentische Spender akzeptiert werden: Protokoll nach Luznik mit Cyclophosphamid nach allogener SZT
 - (2) Tag 0: allogene Stammzellen, Filgrastim 5 µg/kg ab Tag +5
 - (3) GvHD-Prophylaxe mit Calcineurininhibitor und MMF, z. B. CsA 3 mg/kg, Dosisanpassung nach Talspiegeln ab Tag -1 bis +140, dann ausschleichen bis Tag 180, Mycophenolat Mofetil 2 x 1.000 mg/m² Tag +1 bis +28
 - (4) Erhaltungstherapie?

Rezidivtherapie

- Arm B: Bei molekularem Rezidiv entsprechend Chimärismusanalysen zunächst Absetzen der Immunsuppression, dann Gabe von Spenderlymphozyten
- Sonst Arm A und B: Therapie nach Wahl der behandelnden Ärzte/innen

⁹⁵ Myeloablatives allogenes Protokoll nach Kröger N et al., Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. Bone Marrow Transplant 48: 403-407, 2013
Dosisreduziertes allogenes Protokoll nach Kröger N et al.: Unrelated stem cell transplantation after reduced intensity conditioning for patients with multiple myeloma relapsing after autologous transplantation. Br J Haematol 148: 323-331, 2009

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Der Teil C dieses Berichtes befasst sich mit der sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

Ob eine Behandlung stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann, ist neben dem Gesamtbehandlungskontext u. a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.

Eine SZT erfolgt grundsätzlich unter stationären Bedingungen. Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit kann daher verzichtet werden.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der SZT bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der SZT sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der SZT für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der SZT erwartet der G-BA aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei diesen beiden seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankungen als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

D Stellungnahmeverfahren

D-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2016 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 und § 136 Abs. 3 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch (siehe Kapitel D-4).
- Feststellung zur Beteiligung der BfDI gemäß § 91 Abs. 5a SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der SSK gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der nach § 136 Abs. 3 SGB V zu beteiligenden Organisationen

D-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 23. Juni 2016 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 4. Juli 2016 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

D-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

D-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	01.08.2016	Verzicht auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	28.07.2016	
Strahlenschutzkommission		Verzicht auf die Abgabe einer Stellungnahme
Deutscher Pflegerat e. V.		Verzicht auf die Abgabe einer Stellungnahme
Verband der Privaten Krankenversicherung e.V.		
Einschlägige, in der AWMF organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	01.08.2016	
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS)		
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)		
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
von der AWMF bestimmt		
Deutsch Gesellschaft für Innere Medizin		
nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Keine Fachgesellschaft einschlägig		

D-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Beschlussentwürfe, die zur Stellungnahme gestellt wurden, sind in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet.

D-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anlage zum Abschlussbericht abgebildet.

D-6.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Verortung im BE	Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
-	BÄK	Die Bundesärztekammer hat zu den vorgelegten Beschlussentwürfen keine Änderungshinweise.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.	In den Beschlussentwürfen sind keine Änderungen vorzunehmen.
BE zur Änderung der KHMe-RL				
-	DGHO, DAG-KBT	Wir begrüßen ausdrücklich die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur autologen Mehrfachtransplantation und zur allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom. Begründung: Die bisher vorliegenden Daten bieten keine ausreichend belastbare Entscheidungsgrundlage für Richtlinien. Bezüglich der autologen Mehrfachtransplantation wurde allerdings ein Teil der Evidenzlücke durch die gerade publizierten Daten der GMMG geschlossen (Mai et al.: Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial, Br J Haematol, 2016. DOI: doi: 10.1111/bjh.13994. Epub 2016 Mar 17)	Die generelle Zustimmung wird zur Kenntnis genommen. Die vom Stellungnehmer angeführte Publikation ist aufgrund ihrer Aktualität in den Beschlussunterlagen des G-BA nicht angeführt; dies wird angepasst. Es ist in diesem Zusammenhang festzustellen, dass die publizierten Ergebnisse zeigen, dass eine autologe Mehrfachtransplantation gegenüber einer einfachen autologen Transplantation im untersuchten Behandlungskontext keinen Zusatznutzen hat. Im Hinblick auf die Beschlussfassung führen die Ergebnisse der Studie allerdings nicht zu Änderungen, da mit ihnen - wie sowohl von dem SN als auch von den Autoren der Studie angemerkt- die vorhandene Evidenzlücke nicht komplett geschlossen werden kann. Für eine abschließende und vollumfängliche Nutzenbewertung seitens des G-BA sind zusätzlich nach wie vor die Ergebnisse der in Beschlussunterlagen adressierten, laufenden Studien abzuwarten.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Verortung im BE	Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
BE zur Erp-RL				
-	DGHO, DAG-KBT	Wir begrüßen ausdrücklich die Initiative zur Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Multiplem Myelom im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie mit unabhängiger Finanzierung.	Die generelle Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
§ 6 Abs. 2 Erp-RL	DGHO, DAG-KBT	Ergänzungsvorschlag: „Bei der Erhebung der Lebensqualität sind alle Parameter des Patient-Reported-Outcome zu erfassen.“ Begründung: Vor allem eine chronische GvHD kann für Patienten sehr belastend sein. Dies sollte umfassend erfasst werden.	Der BE enthält die Vorgabe, dass die Lebensqualität sowie die Raten der moderaten und schweren chronischen GvHD als sekundäre Endpunkte zu erfassen sind. Ferner wird in den TrGr auf die Relevanz der Erhebung von Lebensqualität (unter Verwendung validierter Erhebungsinstrumente) sowie chronischer GvHD hingewiesen. Die weiteren Konkretisierungen zu Erhebung dieser Parameter (wie vom Stellungnehmer gewünscht) wird daher der unabhängigen wissenschaftlichen Institution überlassen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
§ 7 Abs. 5 Erp-RL	DGHO, DAG-KBT	Ergänzungsvorschlag: „Für die regelmäßige Überprüfung der Daten durch ein „Data und Safety Monitoring Board“ sind Meilensteine festzulegen.“ Begründung: Kritisch kann die Frühmortalität im allogenen Transplantationsarm sein. Hier sind Kriterien für einen Studienabbruch festzulegen.	Die Festlegung von Meilensteinen für Überprüfungen durch das „Data and Safety Monitoring Board“ kann ebenfalls durch die unabhängigen wissenschaftlichen Institution im Studienprotokoll erfolgen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
BE-QS				
§1 Abs. 3 BE-QS	DGHO, DAG-KBT	Änderungsvorschlag: „Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I) für die Erbringung des in Absatz 1 genannten Verfahrens (allogene Stammzelltransplantation)	Ein bloßer Verweis auf ein Akkreditierungsverfahren ist insofern als kritisch zu betrachten, als dass der G-BA in Unkenntnis etwaiger Änderungen von Kriterien und	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen

Verortung im BE	Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>in Krankenhäusern zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen. Voraussetzung für eine Leistungserbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ist <u>die Akkreditierung nach JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT and EBMT) das Vorliegen und der Nachweis der in Anlage I geregelten Anforderungen gemäß § 3.</u>“</p> <p>Begründung: JACIE stellt derzeit den international höchsten Qualitätsstandard für die allogene Stammzelltransplantation in Europa und USA dar. Die JACIE Akkreditierung beinhaltet die in der Beschlussfassung geforderten Qualitätsmerkmale einschließlich des Reporting an DRST/EBMT Stammzellregister. Das jetzt vorgesehene Nachweisverfahren mit Checklisten und MDK Prüfung ist bürokratisch und zeitaufwändig. Es beinhaltet darüber das Risiko, dass die Ergebnisse der Studie international möglicherweise wenig oder nicht anerkannt würden.</p>	<p>anderen Prozessen diese in Richtlinien sich nicht bedingungslos zu eigen macht. Hinzu kommt die Überlegung, dass es für diejenigen Kliniken, die die aufwendige JACIE-Akkreditierung erfolgreich erlangt haben, die Erfüllung der vorliegenden QS-Vorgaben als problemlos machbar erscheint.</p>	<p>vorzunehmen.</p>
§ 3 Abs. 2 BE-QS	BfDI	<p>Im Hinblick auf die vorgesehene Regelung nach § 3 Absatz 2 des BE-QS vertrete ich weiterhin die [...] Rechtsauffassung, wonach § 275 Absatz 4 SGB V keine Rechtsgrundlage für die Beauftragung des MDK durch den G-BA zur Prüfung des Vorliegens der Qualitätsanforderungen im Sinne des § 3 Absatz 2 BE-QS im Krankenhaus darstellt.</p> <p>Diese Einschätzung wurde offenbar auch vom BMG geteilt. Gleichzeitig wurde dem</p>	<p>DKG:</p> <p>Diese Stellungnahme unterstützt vollumfänglich die Position der DKG, die die seit 01.01.2016 geltende Rechtsnorm als passgenau auf die Erfordernisse der strukturellen Qualitätsprüfung zugeschnitten ansieht und eine Legitimation derartiger Prüfungen durch den §275 Abs. 4 SGB V als nicht rechtmäßig erachtet.</p>	<p>DKG:</p> <p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Verortung im BE	Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>Erfordernis einer entsprechenden Rechtsgrundlage mit der Schaffung des § 275a Absatz 1 Nr. 1 SGB V durch das Krankenhausstrukturgesetz Rechnung getragen. Die seit 01.01.2016 geltende Rechtsnorm ist passgenau auf die Erfordernisse der strukturellen Qualitätsprüfung zugeschnitten und ermächtigt den MDK nach Maßgabe der folgenden Absätze und der Richtlinie des G-BA nach § 137 Absatz 3 Kontrollen zur Erhaltung von Qualitätsanforderungen durch eine vom G-BA festgelegte Stelle oder in den zugelassenen Krankenhäusern durchzuführen.</p> <p>Ob darüber hinaus § 275 Absatz 4 SGB V als Rechtsgrundlage für die Beauftragung des MDK zur strukturellen Qualitätsprüfung im Sinne des § 3 Absatz 2 BE-QS durch die Krankenkassen herangezogen werden kann, erscheint mir angesichts des speziell für die bisher ungeklärten Fälle geschaffenen § 275a Absatz 1 Satz 1 SGB V äußerst zweifelhaft. Offenbar hat auch der Gesetzgeber kein Bedürfnis für eine zusätzliche Beauftragung des MDK unmittelbar durch die Krankenkassen auf Grundlage des § 274 Absatz 4 SGB V gesehen. Wäre dieses Bedürfnis aus Sicht des Gesetzgebers gegeben, so ist anzunehmen, dass er angesichts der vom BMG geäußerten Zweifel in Bezug auf die Anwendbarkeit des § 275 Absatz 4 SGB V hier ebenfalls eine entsprechende gesetzliche Änderung bewirkt hätte.</p>	<p>GKV-SV:</p> <p>Diese Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Wie im vorausgegangenen Beschluss zur Qualitätssicherung der Anwendung von Stammzelltransplantaten mit in-vitro-Aufbereitung bei akuten Leukämien bei Erwachsenen gilt auch hier, dass es beim Regelungsgegenstand nicht um eine Beauftragung des MDK durch den G-BA geht, sondern um die rein deklaratorische Feststellung, dass die Einhaltung der Strukturvorgaben von Krankenhäusern, die diese Leistung erbringen wollen, im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen im Auftrag der Krankenkassen vom MDK geprüft werden können. Nach Auffassung der Stellungnehmenden ist durch den § 275a Abs. 1 Nr. 1 SGB V (korrekt: § 275a Abs. 2 Satz 3 Nr. 1) der Wille des Gesetzgebers erkennbar, dass der MDK die Einhaltung der Qualitätsanforderung prüfen kann. Davon unberührt bleibt jedoch das Recht der Krankenkassen bestehen, durch eigens veranlasste Prüfungen sicher zu stellen, dass die von ihnen zu vergütenden Leistungen nur dort erbracht werden, wo sichergestellt ist, dass die Strukturvorgaben auch eingehalten werden.</p> <p>Diese Sichtweise der Stellungnehmenden ist somit nachvollziehbar, berührt aber die Prüfungskompetenz der Krankenkassen nicht. Abgesehen davon liegt zum jetzigen Zeitpunkt die konkrete Ausgestaltung der</p>	<p>GKV-SV:</p> <p>Im Beschlusentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Verortung im BE	Stellung- nehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlusentwurf
			<p>entsprechenden Richtlinie des G-BA zur Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben noch nicht vor. Es bleibt damit bis auf weiteres unregelt welche Auslöser im Sinne des § 275a Abs. 2 Satz 2 SGB V zur Anwendung kommen werden. So lange dieser Sachverhalt nicht eindeutig in der zugehörigen Richtlinie des G-BA geregelt ist, kann auf den deklaratorischen Hinweis auf die Prüfrechte der Krankenkassen nicht verzichtet werden.</p> <p>PatV:</p> <p>Nach üblicher Vorgehensweise hat der G-BA in Beschlüssen über Maßnahmen der Qualitätssicherung normiert, dass der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) im Auftrag einer Krankenkasse berechtigt ist, die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses vor Ort zu überprüfen. Wie im vorausgegangenem Beschluss zur Qualitätssicherung der Anwendung von Stammzelltransplantaten mit in-vitro-Aufbereitung bei akuten Leukämien bei Erwachsenen gilt auch hier, dass es beim Regelungsgegenstand nicht um eine Beauftragung des MDK durch den G-BA geht, sondern um die rein deklaratorische Feststellung, dass die Einhaltung der Strukturvorgaben von Krankenhäusern, die diese Leistung erbringen wollen, im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen im Auftrag der Krankenkassen vom MDK geprüft werden</p>	<p>PatV:</p> <p>Der Beschlusentwurf wird dahingehend ergänzt, dass mit Inkrafttreten der G-BA Richtlinie nach § 137 Abs. 3 i.V.m. § 275a SGB V hinsichtlich der MDK-Prüfungen auf diese in § 3 Absatz 2 verwiesen wird.</p>

Verortung im BE	Stellung- nehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlusentwurf
			<p>können.</p> <p>Nach Auffassung der Stellungnehmenden ist durch den § 275a Abs. 1 Nr. 1 SGB V (korrekt: § 275a Abs. 2 Satz 3 Nr. 1) der Wille des Gesetzgebers erkennbar, dass der MDK die Einhaltung der Qualitätsanforderung prüfen kann. Davon unberührt bleibt jedoch das Recht der Krankenkassen bestehen, durch eigens veranlasste Prüfungen sicher zu stellen, dass die von ihnen zu vergütenden Leistungen nur dort erbracht werden, wo sichergestellt ist, dass die Strukturvorgaben auch eingehalten werden.</p> <p>Diese Sichtweise der Stellungnehmenden ist somit nachvollziehbar, berührt aber die Prüfungskompetenz der Krankenkassen nicht.</p> <p>Dem Einwand der BfDI wird jedoch insofern Rechnung getragen, als dass mit Inkrafttreten der Richtlinie auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i. V. m. § 275a SGB V auf diese Regelungsgrundlage und die entsprechende G-BA-Richtlinie verwiesen wird.</p> <p>Durch das KHSG hat der Gesetzgeber in § 137 Absatz 3 SGB V dem G-BA die Aufgabe erteilt, in einer Richtlinie die Einzelheiten zu Kontrollen des MDK nach dem ebenfalls neu eingefügten § 275a SGB V zu regeln. Diese Richtlinienbestimmungen des G-BA werden derzeit erarbeitet.</p> <p>Bis diese Regelungen beschlossen und in Kraft</p>	

Verortung im BE	Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlusssentwurf
			<p>gesetzt sind, soll es jedoch zunächst bei der bisherigen Vorgehensweise bleiben</p> <p>Die In-Kraft-Tretens-Regelung im Beschluss wird entsprechend angepasst und in den Tragenden Grün-den Erläuterungen aufgenommen.</p>	
<p>A1 Abs. 5 Anlage I BE-QS</p>	<p>DGHO, DAG-KBT</p>	<p>Änderungsvorschlag: „An Arbeitstagen (Montag bis Freitag, wenn diese nicht gesetzliche Feiertage sind) muss zu regulären Arbeitszeiten verfügbar sein als eigene Fachabteilung des Krankenhauses oder auch durch schriftliche Kooperationsvereinbarungen mit Vertragsärztlichen Praxen oder MVZ in einem zusammenhängenden im selben Gebäudekomplex mit möglichst kurzen Transportwegen und -zeiten (maximal 30 Minuten Entfernung):</p> <p>- Strahlentherapie mit der Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung“</p> <p>Begründung: Einige der größten universitären Transplantationseinrichtungen in Deutschland führen die Ganzkörperbestrahlung auf dem Gelände der Einrichtung, aber nicht in einem zusammenhängenden Gebäudekomplex durch. Es gibt keine Evidenz, dass dadurch die Komplikationsrate steigt. Wichtig sind eine gut funktionierende Kooperation mit enger Abstimmung zwischen Hämatologen/Onkologen und Strahlentherapeuten sowie die regelmäßige, qualitätsgesicherte Durchführung der</p>	<p>DKG:</p> <p>Studiendaten haben gezeigt, dass bei einer Transplantation vor allem der Graft-versus-Myeloma-Effekt einen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität hat, und nicht wie zunächst angenommen, die Intensität der konditionierenden Chemotherapeutika bzw. Bestrahlung. Daher wurden die Regimes in den letzten Jahren in ihrer Intensität reduziert. Es finden zunehmend Protokolle Anwendung, bei denen keine oder allenfalls eine Bestrahlung von 2 Gy (Mini-TBI) stattfindet.</p> <p>Mit Hinblick auf die Fälle, bei denen die Ganzkörperbestrahlung dann notwendig werden könnte, ist zu gewährleisten, dass im Rahmen der Stammzelltransplantationen beim Multiplen Myelom die Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung gegeben ist. Da das Vorhalten einer eigenen Bestrahlungseinheit bei den geringen Anwendungszahlen einer Strahlentherapie beim Mutliplen Myelom nicht sachgerecht scheint und bei Bedarf ein einmaliger Weg von der Dauer von 30 Minuten dem Patienten zumutbar ist, kann die Ganzkörperbestrahlung auch außerhalb des Klinikgeländes liegen, wenn der Transportweg 30 Minuten nicht überschreitet.</p>	<p>DKG:</p> <p>Im Beschlusssentwurf der DKG ergeben sich keine Änderungen.</p>

Verortung im BE	Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>Ganzkörperbestrahlung in der strahlentherapeutischen Abteilung.</p>	<p>In dem Beschlusentwurf der DKG ergeben sich daher keine Änderungen.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Der konkretisierende Änderungsvorschlag der Fachgesellschaften, „im selben Gebäudekomplex“, erscheint sachgerecht. Er wird einheitlich auch für vergleichbare Vorgaben in dem Beschluss übernommen. In den Tragenden Gründen wird begründet, was unter einem Gebäudekomplex zu verstehen ist.</p>	<p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Der Beschlusentwurf wird folgendermaßen geändert: Die Wörter „in einem zusammenhängenden“ werden ersetzt durch die Wörter „im selben“.</p>
<p>A4 Abs. 3 Anlage I BE-QS</p>	<p>DGHO, DAG-KBT</p>	<p>Änderungsvorschlag: „In einem zusammenhängenden Im selben Gebäudekomplex mit dem Krankenhaus mit möglichst kurzen Transportwegen und –zeiten muss eine Blutbank oder ein Blutdepot mit ständiger Verfügbarkeit von einer ausreichenden Anzahl an Blutprodukten und eine 24-Stunden-Bereitschaft zur Bestrahlung von Blutprodukten vorgehalten werden.“</p> <p>Begründung: Entscheidend für die qualitativ hochwertige Versorgung mit Blutprodukten sind die ständige Verfügbarkeit und eine ausreichende Anzahl an Blutprodukten. Blutprodukte werden in entsprechend gekennzeichneten Behältern transportiert. Für die Qualität macht es keinen Unterschied, ob</p>	<p>DKG:</p> <p>Gerade aufgrund der Tatsache, dass es nicht darauf ankommt, wo die Blutbank lokalisiert ist, sondern auf die schnelle Verfügbarkeit der Blutprodukte, verzichtet die DKG auf eine örtliche Vorgabe.</p> <p>Allerdings wird im Beschlusentwurf klargestellt, dass die Blutbank gewährleisten muss, dass die Blutprodukte bei Notwendigkeit innerhalb von 30 Minuten beim Patienten sein müssen.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Der konkretisierende Änderungsvorschlag der</p>	<p>DKG:</p> <p>A4 (3) wird folgendermaßen ergänzt:</p> <p>„... die die Versorgung von Blutprodukten innerhalb von 30 Minuten gewährleisten kann.“</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Der</p>

Verortung im BE	Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>die Produkte über einen mehrere hundert Meter langen Flur oder über einen kurzen, externen Weg transportiert werden. Viel wichtiger ist die Organisation eines reibungslosen Transportes.</p>	<p>Fachgesellschaften, „im selben Gebäudekomplex“, erscheint sachgerecht.</p>	<p>Beschlussentwurf wird folgendermaßen geändert: Die Wörter „in einem zusammenhängenden“ werden ersetzt durch die Wörter „im selben“.</p>
<p>A4 Abs. 4 Anlage I BE-QS</p>	<p>DGHO, DAG-KBT</p>	<p>Änderungsvorschlag: „Für die ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge von Patientinnen und Patienten mit allogener Stammzelltransplantation ist ein <u>separater</u> Bereich vorzuhalten.“</p> <p>Begründung: Die großen Schwerpunktkliniken betreuen im ambulanten Bereich auch andere Patienten mit schwerer und langdauernder Immunsuppression, z. B. SCID oder Leukämiepatienten nach Chemotherapie. Zur Vermeidung von Infektionen ist vor allem die Trennung (räumlich oder zeitlich) der immunsupprimierten von den nicht-immunsupprimierten (nicht-transplantierten) Patienten entscheidend, zusammen mit einer besonderen Qualifikation des Personals.</p>	<p>DKG:</p> <p>Auch wenn die Stellungnahme vollumfänglich die Position der DKG unterstützt, die eine Separierung sowohl mittels zeitlicher als auch mittels räumlicher Trennung von nicht-immunsupprimierten Patienten im Hinblick auf Vermeidung von Infektionen als zielführend erachtet, ist im Hinblick auf die nun erfolgte Klarstellung in den Tragenden Gründen, dass auch andere immunsupprimierte Patienten in diesen Ambulanzräumen behandelt werden können, eine räumliche Trennung für die Häuser als erfüllbar anzusehen.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Die von den Stellungnehmenden eingebrachte Begründung zu ihrem Formulierungsvorschlag (nämlich den „separaten Bereich“ auch zeitlich zu verstehen) bleibt hinter den Vorgaben der BÄK-Richtlinie zurück. Allerdings ist es</p>	<p>DKG:</p> <p>Im Beschlussentwurf entfällt damit die Position der DKG.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen</p>

Verortung im BE	Stellung- nehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
			selbstverständlich, dass der separate Bereich nicht nur für Patientinnen und Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, sondern für alle immunsupprimierten Patienten zur Verfügung steht. Eine entsprechende Klarstellung soll in den Tragenden Gründen erfolgen.	vorzunehmen.

D-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben und nicht auf ihr Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 22. September 2016 eingeladen.

D-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

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

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 22. September 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
DGHO	Herr Prof. Dr. Nicolaus Kröger	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

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

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das in der Anlage zum Abschlussbericht abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungnahmeverfahrens zugeführt. Für die verbleibenden Wortbeiträge wurde in einem zweiten Schritt geprüft, ob sie die Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholen. Sofern dies sicher bejaht werden konnte, wurden sie ebenfalls keiner gesonderten Auswertung zugeführt (s. 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

In der nachstehenden Tabelle sind die Aussagen der Stellungnehmer in der Spalte „Stellungnahme“ inhaltlich zusammengefasst. Die wörtlichen Stellungnahmen sind dem Wortprotokoll zu entnehmen (<<Verweis wird eingefügt>>). An der Anhörung zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme hat nur die DGHO teilgenommen.

Verortung im BE	Stellungnahme der DGHO	Auswertung	Beschlussentwurf
BE zur Erp-RL			
§ 6 Abs. 1 Erp-RL	<p>Thema primärer Endpunkt</p> <p>Die Stellungnehmer schlagen vor, das progressionsfreie Überleben als primären Endpunkt zu definieren, da dieser Endpunkt die Effektivität der Methode besser darstellen würde. Das Gesamtüberleben sollte als sekundärer Endpunkt miterfasst werden. Die Aussagekraft dieses Endpunkts sei aufgrund der Rezidivtherapien, insbesondere unter Berücksichtigung neuer medikamentöser Entwicklungen in diesem Bereich, eingeschränkt. Bei der Wahl des progressionsfreien Überlebens als primären Endpunkts wäre auch von einer kürzeren Studiendauer auszugehen.</p>	<p>Der G-BA hält an dem gewählten primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ fest, da mit Ergebnissen zu diesem patientenrelevanten Endpunkt sicher die abschließende Nutzenbewertung durchgeführt werden kann. Er folgt somit dem Vorschlag der Stellungnehmer nicht.</p> <p>Die Anmerkungen der Stellungnehmer können jedoch insofern nachvollzogen werden, als dass zum Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ zu einem früheren Zeitpunkt aussagekräftige Ergebnisse vorliegen können als zu dem Endpunkt „Gesamtüberleben“. Ergebnisse zu dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ erlauben dem G-BA zudem eine Einschätzung zu der Frage, ob die Prüfhypothese eines Überlebensvorteils durch niedrigere Rezidivrate aufgehen könnte. Um Ergebnisse zum Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ möglichst frühzeitig zu berücksichtigen, wird in der Erpro-</p>	<p>In § 6 der Erp-RL wird folgender Absatz 2 eingefügt:</p> <p>„Nach Abschluss der vollständigen Rekrutierung soll im Rahmen einer Interimsanalyse der Endpunkt „Progressions- oder rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren“ ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind dem G-BA vorzulegen. Der G-BA</p>

Verortung im BE	Stellungnahme der DGHO	Auswertung	Beschlussentwurf
		bungs-Richtlinie daher ergänzend vorgesehen, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution eine entsprechende Interimsanalyse durchführt und dem G-BA die Ergebnisse zur Entscheidung über eine vorzeitige Wiederaufnahme seiner Beratungen vorlegt. Die Interimsanalyse darf allerdings erst nach Abschluss der vollständigen Rekrutierung erfolgen, um eine Beeinflussung des Rekrutierungsverlaufs zu vermeiden.	entscheidet nach Vorlage dieser Ergebnisse über die vorzeitige Wiederaufnahme der Beratungen.“
§ 6 Abs. 1 Erp-RL	Thema Endpunkt Lebensqualität Aus Sicht der Stellungnehmer ist es wichtig, den Endpunkt Lebensqualität hochqualitativ und so vollständig wie möglich zu erheben. Beispielsweise sei auf eine hohe Rücklaufquote der Fragebögen zur Lebensqualität hinzuwirken.	Der G-BA begrüßt ausdrücklich die Stellungnahme. Auf die Relevanz einer hochwertigen und lückenlosen Erhebung des Endpunkts Lebensqualität wird bereits in den Tragenden Gründen hingewiesen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
§ 7 Erp-RL und Kosten-schätzung in den Tragenden Gründen	Thema Studienplanung Die Stellungnehmer stimmen den vom G-BA in seinem Entwurf der Erp-RL und den Tragenden Gründen gemachten Angaben zu Fallzahlplanung, Kostenschätzung, Anzahl der Studienzentren und Zeitdauer grundsätzlich zu. Sie weisen darauf hin, dass die kalkulierter Fallzahl zu hoch gegriffen sein könnte. Der Anzahl an Studienzentren wird explizit zugestimmt.	Die generelle Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
BE-QS			
-	Thema JACIE-Akkreditierung Die Stellungnehmer führen aus, dass im Beschlussentwurf über Maßnahmen der Qualitätssicherung keine eigenen Anforderungen an die Qua-	Dieses Argument wurde bereits in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen und dort auch gewürdigt.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen

Verortung im BE	Stellungnahme der DGHO	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>lität der Leistungserbringung definiert werden sollten; es sollte vielmehr auf das Erfordernis einer JACIE-Akkreditierung als Qualitätsanforderung hingewiesen werden</p>		<p>vorzunehmen.</p>
<p>A1 Abs. 5 Anlage I BE-QS</p>	<p>Thema Strahlentherapie</p> <p>Die Stellungnehmer weisen darauf hin, dass bei Ganzkörperbestrahlungen lange Transporte und weite Wege von der KMT-Station zur strahlentherapeutischen Einrichtung nicht sachgerecht seien. Die Vorgabe, dass die KMT-Station und die strahlentherapeutische Einrichtung im gleichen Gebäude vorgehalten werden, sei wiederum aus Sicht der Stellungnehmer zu rigide und auch nicht zielführend. Es gäbe Kliniken mit gut etablierten Transplantationsprogrammen, bei denen die strahlentherapeutische Einrichtung und die KMT-Station im gleichen Gebäudekomplex untergebracht seien.</p>	<p>DKG:</p> <p>Dieses Argument wurde bereits in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen und dort auch gewürdigt.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Die Stellungnahme wird zustimmend zur Kenntnis genommen und der Beschlussentwurf entsprechend geändert. Demnach sind auch kurze Transportwege unter freiem Himmel zur strahlentherapeutischen Einrichtung möglich.</p>	<p>DKG:</p> <p>Es ergeben sich keine Änderungen in der Position der DKG.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Anlage I A1 Abs. 6 wird wie folgt gefasst:</p> <p>„An Arbeitstagen (Montag bis Freitag, wenn diese nicht gesetzliche Feiertage sind) muss zwischen 9:00 und 17:00 Uhr verfügbar sein im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trahlentherapie

Verortung im BE	Stellungnahme der DGHO	Auswertung	Beschlusssentwurf
			mit der Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung“
A2 Abs. 2 Anlage I BE-QS	<p>Thema Ausnahmeregelungen beim Pflegepersonal</p> <p>Die Stellungnehmer führen aus, dass es wichtig sei, eine adäquate Patientenversorgung sicherzustellen. Das könne auch eine Verlegung von Patienten bedeuten, wenn ein Krankenhaus die Patientenversorgung nicht gewährleisten könne. Allerdings gehen die Stellungnehmer davon aus, dass die Erfüllung der Vorgaben für das Pflegepersonal für einen Großteil der deutschen Transplantationszentren gut zu erfüllen sei. Verlegungen wären eher aus medizinischen Gründen, beispielsweise bei ansteckenden Infektionskrankheiten, erforderlich.</p>	<p>DKG:</p> <p>Es erscheint nicht sachgerecht, in einem überschaubaren Zeitraum eines Personalmangels, der vielleicht auch nur wenige Stunden andauert oder lediglich eine Dienstschicht betrifft, eine geplante Transplantation, bei der das weltweit organisierte Transplantationsprogramm bereits angelaufen ist, abzusagen bzw. dem Patienten eine wohnortferne Behandlung zuzumuten.</p> <p>Allerdings ist ein Personalmangel an Pflegekräften, der mehr als 31 Tage andauert, mutmaßlich nicht ohne Weiteres für die Klinik behebbar. In diesen Fällen kann der Forderung gefolgt werden, dass Neuaufnahmen bis zur Wiedereinhaltung der Anforderungen nicht zugelassen sind.</p>	<p>DKG:</p> <p>In A2 (3) wird folgender Satz 4 angefügt:</p> <p>Im Zeitraum ab der Meldung bei den Sozialleistungsträgern nach § 18 Abs. 2 KHG bis zur Wiedererfüllung der Mindestanforderungen sind Neuaufnahmen von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom zur Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation nicht zulässig.</p>

Verortung im BE	Stellungnahme der DGHO	Auswertung	Beschlusssentwurf
		<p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Der G-BA nimmt die Stellungnahme zustimmend zur Kenntnis.</p>	<p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Im Beschlusssentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
<p>A4 Abs. 3 Anlage I BE-QS</p>	<p>Thema Verfügbarkeit von Blutprodukten</p> <p>Die Stellungnehmer betonen die Notwendigkeit der schnellen Verfügbarkeit von Blutprodukten, insbesondere Thrombozytenkonzentraten, im Notfall. Dabei käme es nicht darauf an, ob das Blutdepot im gleichen Gebäude wie die KMT-Station untergebracht sei, solange die unmittelbare Verfügbarkeit der Produkte im Notfall gewährleistet sei.</p>	<p>DKG:</p> <p>Dieses Argument wurde bereits in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen und dort auch gewürdigt.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Der G-BA nimmt die Stellungnahme zustimmend zur Kenntnis und ändert entsprechend den Beschlusssentwurf. Demnach reicht es aus, dass die Blutbank oder das Blutdepot im selben Gebäudekomplex verortet ist.</p>	<p>DKG:</p> <p>Dieses Argument wurde bereits in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen und dort auch gewürdigt.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Anlage I A4 Abs. 3 wird wie folgt gefasst:</p> <p>„Im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station muss eine Blutbank oder ein Blutdepot mit ständiger Verfügbarkeit von einer ausreichenden Anzahl an</p>

Verortung im BE	Stellungnahme der DGHO	Auswertung	Beschlussentwurf
			Blutprodukten und eine 24-Stunden-Bereitschaft zur Bestrahlung von Blutprodukten vorgehalten werden.“
A4 Abs. 4 Anlage I BE-QS	<p>Thema Ambulante Nachbetreuung</p> <p>Die Stellungnehmer sehen das Erfordernis einer getrennten ambulanten Nachbetreuung allogenen Transplantierter. Dabei wäre grundsätzlich auch eine zeitlich Trennung in den gleichen Ambulanzräumen denkbar. Es wird auf die Richtlinie der Bundesärztekammer und die JACIE-Anforderungen verwiesen, die eine räumlich getrennte, separate, ambulante Nachbetreuung empfehlen würde bzw. vorgäbe.</p>	<p>DKG:</p> <p>Dieses Argument wurde bereits in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen und dort auch gewürdigt.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Der G-BA nimmt die Ausführungen der Stellungnehmenden zur Kenntnis. Im Beschlussentwurf wird eine räumliche Trennung normiert. Ferner wird in den Tragenden Gründen an entsprechender Stelle konkretisiert, dass in diesem Bereich auch Patientinnen und Patienten mit schwerer und langdauernder Immunsuppression aufgrund anderer Ursachen wie z. B. SCID oder akuter Leukämie in der Phase der Knochenmarkhypoplasie nach Chemotherapie in diesem Räumen behandelt werden können.</p>	<p>DKG:</p> <p>Dieses Argument wurde bereits in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragen und dort auch gewürdigt.</p> <p>GKV-SV, PatV:</p> <p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

D-8 Würdigung der Stellungnahmen

D-8.1 Würdigung der Stellungnahmen zur Änderung der KHMe-RL

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Aus den Stellungnahmen hat sich keine Änderung des Beschlusses ergeben.

D-8.2 Würdigung der Stellungnahmen zur Erprobungsrichtlinie

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Aus den Stellungnahmen hat sich folgende Änderung des Beschlusses ergeben:

In § 6 („Endpunkte“) wurde folgender Absatz 2 eingefügt:

„Nach Abschluss der vollständigen Rekrutierung soll im Rahmen einer Interimsanalyse der Endpunkt „Progressions- oder rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren“ ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind dem G-BA vorzulegen. Der G-BA entscheidet nach Vorlage dieser Ergebnisse über eine vorzeitige Wiederaufnahme der Beratungen.“

D-8.3 Würdigung der Stellungnahmen zu den Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die folgenden Änderungen des Beschlusssentwurfes wurden aufgrund der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen vorgenommen:

➤ A1 Abs. 6 Anlage I wird wie folgt gefasst (Änderung unterstrichen):

„Montags bis Freitags, sofern diese nicht gesetzliche Feiertage sind (Arbeitstage) muss jeweils mindestens in einem Zeitraum von acht Stunden verfügbar sein im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station:

- *Strahlentherapie mit der Möglichkeit zur Ganzkörperbestrahlung.“*

➤ A4 Abs. 3 Anlage I wird wie folgt gefasst (Änderung unterstrichen):

„Im selben Gebäudekomplex mit der KMT-Station muss eine Blutbank oder ein Blutdepot mit ständiger Verfügbarkeit von einer ausreichenden Anzahl an Blutprodukten und eine 24-Stunden-Bereitschaft zur Bestrahlung von Blutprodukten vorgehalten werden.“

➤ Die folgenden Nummern II und III werden ergänzt:

„II. In § 3 Absatz 2 des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom wird Satz 1 wie folgt gefasst:

„Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, nach den Vorgaben der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i.V.m. § 275a SGBV, die Richtigkeit der Angaben des Krankenhauses vor Ort zu überprüfen.“

III. Dieser Beschluss tritt vorbehaltlich der Ziffer II am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft. Ziffer II des Beschlusses tritt mit dem Tag des Inkrafttretens der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 iVm § 275a SGBV in Kraft. Dies wird in dem Beschluss zur Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses auf der Grundlage des § 137 Absatz 3 i.V.m. § 275a SGBV gesondert beschlossen.“

E Gesamtbewertung

Das Multiple Myelom ist eine maligne Tumorkrankheit, die bei den meisten Patienten – auch mit Behandlung – zum Tod führt. Sie geht von fehlgesteuerten reifen B-Zellen, den Plasmazellen, aus, die sich vorwiegend im Knochenmark klonal vermehren. Die Primärtherapie wird in Abhängigkeit von individuellen Merkmalen des Patienten, wie u. a. Symptomatik, Stadium der Erkrankung, Risikofaktoren, Alter und Allgemeinzustand festgelegt. Dabei ist zwischen dem zu erwartenden Nutzen der Behandlung (lange Remissionszeiten, gute Lebensqualität) und den mit der jeweiligen Behandlung verbundenen Risiken (Toxizität) abzuwägen. In der Regel stellt eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer SZT die Therapie der Wahl in der Erstlinie dar. In einigen Fällen ist dieser Behandlungsansatz allerdings nicht zufriedenstellend, etwa weil die Erkrankung durch die Hochdosistherapie nicht vollständig in Remission gebracht werden kann oder weil die Risikokonstellationen der betroffenen Patienten von vornherein gegen einen wirksamen Therapieerfolg sprechen. Für diese Fälle sind die bestehenden Therapiekonzepte nicht zufriedenstellend

Im Laufe seiner Beratungen hat der G-BA, auf der Basis vorliegender IQWiG-Berichte, eigener Literaturrecherchen, Leitlinienrecherchen und Beratungen mit Vertretern der Fachgesellschaften seine Methodenbewertung durchgeführt und für die folgenden Methoden entsprechende Richtlinienbeschlüsse vorbereitet:

1. Autologe Mehrfachtransplantation

Die Ergebnisse mehrerer qualitativ hochwertiger Studien konnten überwiegend keinen Nutzen einer Tandem-Transplantation im Sinne einer Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu einer einfachen Anwendung dieser Behandlung in der Erstlinientherapie von Myelompatienten belegen. Dies betrifft insbesondere alle Studien, die auch aktuell eingesetzte Konditionierungsprotokolle mit reiner Hochdosischemotherapie ohne Ganzkörperbestrahlung geprüft haben. Somit stellt die autologe Mehrfachtransplantation keinen Behandlungsstandard für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom dar. Gleichwohl gibt es jedoch Anhaltspunkte dafür, dass auch hier bei Patientinnen und Patienten mit schlechten Ansprechraten auf die erste Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer SZT das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative vorliegen könnte. Derzeit laufen Studien, in denen eine autologe Tandemtransplantation durchgeführt wird. Der G-BA setzt daher seine Beratungen bis zum Vorliegen der entsprechenden Erkenntnisse aus.

2. Allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie

Bezüglich des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts stellt eine allogene SZT für die Behandlung des multiplen Myeloms einen kurativen Behandlungsansatz dar – im Gegensatz zu den bestehenden Behandlungsstandards, die zwar die Symptomatik der Erkrankung bekämpfen, nicht aber deren Ursachen. Auf der anderen Seite ist die therapieassoziierte Mortalität der Methode hoch. Das kurative Potenzial ist also gegen das methodenbezogene Mortalitätsrisiko abzuwägen. Letzteres lässt sich durch geeignete dosisreduzierte Behandlungsprotokolle zur Induktionstherapie absenken, allerdings steigt dadurch methodenbedingt wiederum das Rezidivrisiko. Vorliegende Studienergebnisse sprechen für das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Derzeit sind mehrere versorgungsrelevante multizentrische Studien in der Durchführung, deren Ergebnisse maßgeblich für eine abschließende Bewertung des Nutzens der Methode sein können. Folglich setzt der G-BA die Beratungen in Erwartung dieser Studienergebnisse aus.

3. Allogene Stammzelltransplantation jenseits der Erstlinientherapie

Bei einigen Patientinnen und Patienten sind die anerkannten Behandlungsstandards vollständig oder weitgehend ausgeschöpft. Für diese Gruppe stellt eine allogene SZT möglicherweise die letzte Therapieoption dar, die zwar mit hohen Risiken verbunden ist, auf der anderen Seite jedoch ein kuratives Potenzial hat. Bei seiner Methodenbewertung hat der G-BA festgestellt, dass die derzeit vorliegenden Studien zum Stellenwert der allogenen SZT im Behandlungskontext jenseits der Erstlinientherapie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen und keine Aussagen zum Nutzen möglich sind. Bei einigen Patienten wurden in den genannten Studien allerdings rezidivfreie Überlebenszeiten von mehr als fünf Jahren beobachtet. Aus Sicht des G-BA weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Zur abschließenden Nutzenbewertung der Methode plant der G-BA eine Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e SGB V.