

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

Vom 19. Januar 2017

### **Inhalt**

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3</b>	<b>Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4</b>	<b>Maßgeblichkeit von Medizinprodukten bei der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie</b> .....	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>9</b>
<b>6</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>11</b>

## **1 Rechtsgrundlage**

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.

## **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 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 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.<sup>1</sup>

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 %.<sup>1</sup>

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 Hochdosischemotherapie 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 Spenderimmunzellen 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-Berichten<sup>2</sup> (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.

## **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.

---

<sup>1</sup> [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_-\\_2015\\_c90\\_multiples\\_myelom.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](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

<sup>2</sup> <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n05-03c-stammzelltransplantation-bei-multiplen-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/m<sup>2</sup> mit jeweils nachfolgender autologer SZT verglichen hat. Die Ergebnisse der Studie<sup>3</sup> 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 DGHO<sup>4</sup> (Version 2013) enthält folgende Bewertung: „Insgesamt ist die Datenlage zum Stellenwert der Tandemtransplantation nicht eindeutig. Retrospektive Subgruppenanalysen, Langzeitanalysen und Ergebnisse weiterer, nicht voll-publizierter 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.“

Im Jahr 2005 wurden Behandlungsleitlinien von der nordischen Myelomstudiengruppe und dem britischen Komitee für Standards in der Hämatologie veröffentlicht<sup>5</sup>. Zum Stellenwert autologer Tandemtransplantation heißt es übersetzt: „Der Nutzen geplanter autologer Tandemtransplantationen ist zurzeit unklar. Eine alternative Behandlungsmöglichkeit besteht darin,

---

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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.

*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 veröffentlicht<sup>6</sup> (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.<sup>7</sup> 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 Knochenmarkttransplantationsstudiennetzwerks. 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 Proteasominhibitoren 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 autologen SZT vor einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Primärer Endpunkt für die

---

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

<sup>7</sup> 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.

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.

## **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/m<sup>2</sup> vor autologer SZT gefolgt von einer Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gray (in einer Studie zusätzlich Fludarabin 90 mg/m<sup>2</sup>) 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 SZT: *„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)<sup>8</sup> 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 Multiplen 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 Medikamenten<sup>9</sup>. Die Behandlungsempfehlung der IMWG für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder progredientem Multiplen Myelom nach der Erstlinientherapie lautet: *„Wir empfehlen allogene SZT bevorzugt für Hochrisiko-patientinnen 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 Anhängigkeit 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/m<sup>2</sup> 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.

---

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

### **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 Erprobungsstudie, in deren Ausgestaltung die Ergebnisse des Gesprächs mit den Studiengruppen eingeflossen sind.



## 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.

## 3 Würdigung der Stellungnahmen

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

Aus den Stellungnahmen hat sich keine Änderung des Beschlusses ergeben.

## 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.

## 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 Stimmnahmeverfahrens
31.12.2004		Fristende des Stimmnahmeverfahrens
15.03.2005	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des Nutzens gemäß 1. Kapitel § 15 Abs. 2 Verfo
19.09.2011		IQWiG-Abschlussbericht an G-BA

Datum	Gremium	Verfahrensschritte
28.06.2012	UA MB (sektorenübergreifend) <sup>10</sup>	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"> <li>• Fertigstellung der sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der ersten Einschätzungen</li> <li>• Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit, der BKE sowie der Gesamtbewertung</li> <li>• Fertigstellung des Beschlussentwurfs und des Entwurfs der tragenden Gründe sowie Erstellung der ZD</li> </ul>
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
19.01.2017	Plenum	Beschlussfassung

<sup>10</sup> 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.

## 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 transplantationsassoziiierter 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.

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken