

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 19. Januar 2017

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	2
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	3
2.4	Zu § 3 Population.....	3
2.5	Zu § 4 Intervention.....	4
2.6	Zu § 5 Vergleichsintervention.....	8
2.7	Zu § 6 Endpunkte.....	9
2.8	Zu § 7 Studientyp und Beobachtungszeitraum	10
2.9	Zu § 8 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen.....	12
2.10	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution	13
3	Würdigung der Stellungnahmen	13
4	Bürokratiekostenermittlung.....	13
5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO	13
6	Verfahrensablauf	15
7	Fazit.....	15

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).

2 Eckpunkte der Entscheidung

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).

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.¹

¹ 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.

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.

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 Myelomarbeitsgruppe (IMWG) ausgerichtet.²

Erläuterung zu Spiegelstrich 2

Die Diagnose eines Rezidivs oder Progresses eines multiplen Myeloms erfolgt in der Regel ebenfalls auf Grundlage der IMWG-Kriterien.³

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

² 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

³ 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.

Induktionstherapie erhalten haben und eine Remission oder stabile Erkrankung entsprechend IMWG-Kriterien erreicht haben. 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 Zusatznutzen aufgrund ausstehender Studienergebnisse nicht zuließ. Es wurde zwar ein signifikanter 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.⁴ 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).

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

⁴ 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.

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.

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).⁵ 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.⁶

⁵ 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.

⁶ 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.

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 Knochenmarkspenderegister Deutschland (ZKRD) als Voraussetzung für die Finanzierung von Suchen nach nicht verwandtem Spenderinnen und Spendern vertraglich vereinbart.⁷

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.⁸

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).⁹

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.¹⁰ 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

⁷ Übernahmevereinbarung 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).

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

autologer SZT belegt wurde.^{11,12,13} 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.¹⁴

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.¹⁵ 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 eine vergleichbare Wirksamkeit im Hinblick auf die Verminderung der Rate extensiver chronischer GvHD gezeigt.¹⁶

Zu Absatz 4

Eine Erhaltungstherapie mit einem immunmodulatorischen Arzneimittel (IMiD) bewirkt nach autologer SZT eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit, wie mehrere Metaanalysen belegen.¹⁷ Die zugrunde liegenden Phase 3-Studien wurden allerdings alle in der Erstlinientherapie 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.¹⁸

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

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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.

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.

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.¹⁹ 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 Chemotherapie ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben erreicht wird.²⁰ 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.²¹

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

¹⁹ 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.

²⁰ 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.

²¹ 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.

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 sind²² und der Anteil von allogenen transplantierten Patientinnen und Patienten im Vergleichsinterventionsarm deshalb insgesamt gering sein dürfte.

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 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,

²² 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.

- 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).

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 %²³, 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

²³ 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.

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.

Alter und Remissionstatus^{24,25} 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 218.²⁶ 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%.^{27,28}

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.²⁹ 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 Doxorubicin

²⁴ 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.

²⁵ Gratwohl A: The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant* 2012, 47 (6): 749–56.

²⁶ Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2014. <http://www.drst.de/download/jb2014.pdf>, Zugriff am 19.04.2016.

²⁷ 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.

²⁸ 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.

²⁹ 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.

und Dexamethason.³⁰ 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.

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 Guideline³¹) ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem

³⁰ 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.

³¹ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf, Zugriff am: 11.05.2016.

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.

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.

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.“

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.

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.^{32,33} mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 30-40% für die allogene SZT und von Dimopoulos et al.³⁴ 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.

³² 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.

³³ 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.

³⁴ 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.

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

7 Fazit

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

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken