

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Methodenbewertung gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie**

Vom 15. Oktober 2020

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>3</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>3</b>
<b>5.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>4</b>
<b>Anlage I</b>	<b>Beratungsstand der beantragten Methoden der Stammzelltransplantation..</b>	<b>5</b>
<b>Anlage II</b>	<b>Schreiben des GKV-Spitzenverbandes vom 20. März 2020.....</b>	<b>7</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ein entsprechender Antrag kann gemäß 2. Kapitel § 9a der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vom Antragsteller oder einer Antragstellerin ohne Begründung zurückgenommen werden. Soweit das Bewertungsverfahren noch nicht durch eine Veröffentlichung gemäß 2. Kapitel § 6 Absatz 1 VerfO eröffnet wurde, endet mit der Rücknahme des Antrags das Bewertungsverfahren; andernfalls beschließt das Plenum über die Einstellung der Methodenbewertung.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Am 29. April 2004 hatte der Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) einen Antrag auf Bewertung verschiedener Methoden der Stammzelltransplantation (SZT) gemäß § 137c SGB V gestellt. Nach Antragsannahme und Ankündigung des Bewertungsverfahrens durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 11. November 2004 hat der G-BA seine Beratungen zu den antragsgegenständlichen Methoden aufgenommen. In der Anlage I sind die Methoden dargestellt, die aufgrund des Antrags im G-BA einer Methodenbewertung gemäß § 137c SGB V unterzogen wurden bzw. werden.

Der Anlage I ist zu entnehmen, dass mit Ausnahme der allogenen SZT bei einer Teilindikation der Non-Hodgkin-Lymphome (T-Non-Hodgkin-Lymphome, T-NHL) und der nicht-myeloablative allogenen SZT bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) sämtliche Beratungen entweder einem Beschluss zugeführt, im Hinblick auf noch zu generierende Studiendaten die Beschlussfassung ausgesetzt wurde oder die Beratungen eingestellt wurden. Die Beratungen zum T-NHL sind bereits fortgeschritten, sodass lediglich die nicht-myeloablative SZT bei ALL und AML bisher nicht beraten wurde.

Mit Schreiben vom 20. März 2020 hat der GKV-Spitzenverband (GKV-SV) seinen Teilantrag für die nicht-myeloablative allogene SZT bei ALL und AML zurückgenommen und gleichzeitig die Einstellung der Methodenbewertung für diese Methode beantragt. Er begründet seinen Antrag im Wesentlichen mit der Einschätzung, dass eine medizinische Entscheidung für oder gegen eine nicht-myeloablative Transplantation nach den aktuell vorliegenden Erkenntnissen von der individuellen Situation im Einzelfall abhängen, so dass eine allgemein verbindliche Entscheidung des G-BA mit ausreichend präziser Angabe der Indikation für dosisreduzierte bzw. nicht-myeloablative Protokolle bei allogener SZT bei akuten Leukämien nicht möglich sei. Es sei auch nicht möglich, exakt einzugrenzen, was genau als dosisreduziertes bzw. nicht-myeloablatives Konditionierungsprotokoll im Gegensatz zu myeloablative Protokollen einzuordnen sei.

Das Schreiben des GKV-SV ist den Tragenden Gründen beigefügt (siehe Anlage II).

Insgesamt sieht der G-BA keine medizinischen, methodischen oder rechtlichen Gründe, dem Antrag des GKV-SV auf Einstellung der Bewertung für die genannte Methode nicht zu entsprechen. Daher wird die Methodenbewertung für die nicht-myeloablative allogene SZT bei ALL und AML gemäß 2. Kapitel § 9a Absatz 1 VerfO eingestellt.

Mit der Einstellung dieser Methodenbewertungsverfahren nimmt der G-BA keine Bewertung der Evidenzlage vor und trifft keinerlei Aussagen zum Nutzen der Methoden.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

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

### 4. Verfahrensablauf

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
	29.04.2004	Antrag des VdAK auf Überprüfung der Behandlungen mit SZT gemäß § 137c SGB V
Plenum	17.08.2004	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der Behandlungen mit SZT gemäß § 137c SGB V und Beauftragung des UA MB/AG SZT
UA MB (stationär)	17.08.2004	Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit SZT gemäß § 137c SGB V
	11.11.2004	Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit SZT gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
Plenum	15.03.2005	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung der Methode SZT
UA MB (stationär)	22.11.2005	Beschluss zur Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung
	30.03.2007	Abschlussbericht des IQWiG zur SZT bei ALL und AML
	2008 - 2019	ruhend gestellte Beratung zur nicht-myeloablativen allogenen SZT bei ALL und AML aufgrund laufender Studien
GKV-SV	20.03.2020	Antrag auf Einstellung der Methodenbewertung zur nicht-myeloablativen allogenen SZT bei ALL und AML
AG SZT	25.05.2020	Fertigstellung des Beschlussentwurfes und der Tragenden Gründe
UA MB	24.09.2020	Abschließende Beratungen zum Beschlussentwurf und zu den Tragenden Gründen
Plenum	15.10.2020	Beschluss über die Einstellung der Methodenbewertung zur nicht-myeloablativen allogenen SZT bei ALL und AML

## **5. Fazit**

Die Methodenbewertung für die nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie wird eingestellt.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## Anlage I      Beratungsstand der beantragten Methoden der Stammzelltransplantation

SZT- Antrag des VdAK gem. § 137c SGB V vom 29.04.2004 (IQWiG wurde am 15.03.2005 beauftragt)	Beschlussdatum	Beschlussinhalt	Inkrafttreten	
<b>Methoden, deren Beratung eingestellt wurde:</b>				
hämatopoetische SZT bei Kindern mit Ausnahme der Indikationen schwere aplastische Anämie und Weichteilsarkome	13.03.2008	Einstellung u. Rücknahme des IQWiG-Auftrages	13.03.2008	
Akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	15.12.2011	Einstellung	15.12.2011
Akute myeloische Leukämie (AML) / Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Autologe SZT mit In-vitro-Aufbereitung	19.03.2015	Einstellung	19.03.2015
Solide Tumore (Weichteilsarkomen)	Autologe SZT			
Solide Tumore (Mammakarzinom)	Autologe SZT			
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	Autologe SZT			
Chronische Myeloische Leukämie (CML)	Autologe SZT			
	Nicht-myeloablative (allogen)			
Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv	In-vitro-Aufbereitung (allogen)	Einstellung u. Rücknahme des IQWiG-Auftrages		
	Allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender	Einstellung		
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	Allogene SZT	16.03.2017	Einstellung u. Rücknahme des IQWiG-Auftrages	16.03.2017
<b>Methoden, deren Beratung abgeschlossen wurde:</b>				
schwere aplastische Anämie (SAA)	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	28.05.2009	Anerkennung	19.08.2009
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Autologe SZT	21.07.2011	Ausschluss	20.10.2011
Akute myeloische Leukämie (AML)	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	15.12.2011	Anerkennung	28.03.2012
Hodgkin-Lymphom	Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	20.12.2012	Anerkennung	07.03.2013
Akute myeloische Leukämie (AML) / Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Allogene SZT mit In-vitro-Aufbereitung	17.03.2016	Aussetzung (lf. Studien)	08.07.2016
Multiples Myelom	Allogene SZT (Erstlinientherapie)	19.01.2017	Aussetzung (lf. Studien)	13.04.2017
	Allogene SZT (jenseits der Erstlinientherapie)		Aussetzung (Erprobung)	
	Mehrfachtransplantationen		Aussetzung (lf. Studien)	
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) • aggressive B-NHL	Allogene SZT	16.01.2020	Anerkennung u. Ausschluss mit Ausnahmen	Nach Prüfung durch das BMG und Veröffentlichung im BAnz.
<b>Methode, die derzeit beraten wird:</b>				
Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) • T-NHL	Allogene SZT			

<b>Methoden, deren Beratung eingestellt werden soll:</b>				
Akute myeloische Leukämie (AML)	Nicht-myeloablative (allogen)			
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Nicht-myeloablative (allogen)			

Stand: 09.03.2020

## Anlage II Schreiben des GKV-Spitzenverbandes vom 20. März 2020

795 P

Gemeinsamer Bundesausschuss			
Original: <i>HBF IVL Dr. Sommer</i>			
Kopie			
Eingang: 24. März 2020			UP <i>gml</i>
GF	M-VL	QS-V	AM
StA OK	Recht	FB-Med.	Verw.



GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Frau Dr. Monika Lelgemann

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

Dr. Diedrich Bühler

Ref. Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302

Fax: 030 206288-81302

Diedrich.Buehler@

gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband

Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin

Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin

www.gkv-spitzenverband.de

20.03.2020

### Antrag Einstellung Stammzelltransplantation

Sehr geehrte Frau Lelgemann,

der GKV-Spitzenverband als Rechtsnachfolger des VdAK/AEV beantragt, die weiteren Beratungen gemäß Antrag vom 29.04.2004 nach § 137c SGB V zur nichtmyeloblastischen allogenen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) einzustellen.

Eine Einstellung würde der medizinischen Einschätzung folgen, dass generalisierende Richtlinien der derzeitigen Versorgungsrealität nicht gerecht werden können, da Vorteile der unterschiedlichen Vorgehensweisen nach den vorliegenden Erkenntnissen von der individuellen Situation im Einzelfall abhängen. Myeloablative Konditionierungsprotokolle eignen sich im untersuchten Kollektiv (Alter bis 65 Jahre) vorzugsweise für Patientinnen und Patienten mit AML, hohem Rezidivrisiko und geringer Komorbidität. Bei relevanter Komorbidität und niedrigerem Rezidivrisiko ist eher eine nichtmyeloablative Konditionierung zu bevorzugen.

Die verfügbaren Daten geben zwar Hinweise, in welchen Fallkonstellationen bevorzugt allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer oder mit dosisreduzierter Konditionierung einzusetzen ist. Die Kollektive sind aber nicht eindeutig im Hinblick auf Alter, Komorbidität und Rezidivrisiko abzugrenzen, so dass eine Richtlinie des G-BA mit ausreichend präziser Angabe der Indikation für dosisreduzierte bzw. nichtmyeloablative Protokolle bei allogener Stammzelltransplantation wegen AML und MDS nicht möglich ist und für ALL eine relevante Datengrundlage fehlt. Es ist auch nicht möglich, exakt einzugrenzen, was genau als dosisreduziertes bzw. nichtmyeloablative Konditionierungsprotokoll im Gegensatz zu myeloablativen Protokollen einzuordnen ist.

Der GKV-Spitzenverband ist der Spitzenverband Bund der Krankenkassen nach § 217a SGB V · Institutionskennzeichen (IK) 109911114

Sparkasse KölnBonn IBAN: DE19 3705 0198 1901 5006 76 BIC: COLSDE33XXX

Deutsche Kreditbank IBAN: DE56 1203 0000 1020 3653 08 BIC: BYLADEM1001



Die beantragten Konstellationen stehen auch nicht mehr im Fokus der klinischen Forschung zur allogenen Stammzelltransplantation. Weitergehende Erkenntnisse hoher Aussagesicherheit sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Hintergrund:

Am 29.04.2004 hatte der VdAK nach § 137c SGB V einen Antrag zur Beratung über Behandlungen mit Stammzelltransplantation (SZT) gestellt:

*„Wir beantragen ... 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?“*

Der Antrag auf Methodenbewertung der Stammzelltransplantation wurde damals gestellt, nachdem sich in der GKV-Versorgung in den Jahren bis 2004 eine deutliche Indikations- und Leistungsausweitung von Behandlungen mit Stammzelltransplantaten erkennen ließ. Damals fanden nicht ausreichend erprobte Transplantationsmethoden zunehmend in der Routineversorgung Verbreitung.

Im Laufe der vergangenen Jahre hat der G-BA infolge dieses Antrags mehrere Methodenbewertungsverfahren durchgeführt und zum Teil abgeschlossen bzw. eine Aussetzung der Beratungen beschlossen. Aufgrund der Tatsache, dass sich seit der Antragstellung die Indikationsstellung und Anwendung der Stammzelltransplantation verändert hat, hatte der GKV-Spitzenverband im Jahr 2014 zu mehreren noch offenen Beratungsverfahren im Sinne einer sachgerechten und ressourcenschonenden Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß 2. Kapitel § 9a Abs. 1 VerfO einen Beschluss über die Einstellung mehrerer Bewertungsverfahren beantragt. Diesem Antrag ist das Plenum am 19.03.2015 gefolgt. Infolge dieses Plenumsbeschlusses steht nun lediglich noch ein bisher unberatenes Thema zur Bewertung an:

Nichtmyeloablative Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer und bei akuter lymphatischer Leukämie.

In seinem Bericht zur Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie aus dem Jahr 2007 (N05-03A) hatte das IQWiG auch die Anwendung einer nichtmyeloablative allogenen Transplantation in diesen Indikationen bewertet. Dabei kam das Institut zu dem Ergebnis, dass sich ein Zusatznutzen der nichtmyeloablative allogenen SZT gegenüber der

myeloablative Konditionierung in beiden Indikationen nicht belegen ließ. Bei der akuten myeloiden Leukämie ließ sich laut IQWiG auch kein Zusatznutzen im Vergleich zur Chemotherapie nachweisen.

Aufgrund der Beratungsintensität sowie der sehr kontrovers geführten Diskussionen in der AG Stammzelltransplantation wurde das Thema „nichtmyeloablative allogene Stammzelltransplantation“, auch aufgrund laufender Studien, als Beratungsgegenstand zunächst posteriorisiert. Bereits im Jahr 2012 wurden von der Fachberatung Medizin des G-BA für die AG SZT laufende oder im Zeitraum nach Veröffentlichung des IQWiG-Berichtes abgeschlossene Studien recherchiert und in einer Liste zusammengefasst. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse, insbesondere der weiter fortgeführten Studien, wurde die Posteriorisierung damals aufrechterhalten.

Im Dezember 2019 hat nun die Fachberatung Medizin des G-BA der AG Stammzelltransplantation die genannte Studienliste erneut überprüft. Das Fazit dieser kursorischen Prüfung lautete:

- Einige Studien (z. B. einarmige Studien) eignen sich nicht für eine Nutzenbewertung.
- Einige Studien wurden im weiteren Verlauf abgebrochen.
- Etliche Studien liefern keine neuen Informationen.
- Einige Arbeitsgruppen haben ihre Studienergebnisse auf den Seiten des Studienregisters angegeben, aber die Daten nicht in einem Journal publiziert.
- Zu einigen Studien werden Publikationen genannt. Diese wurden separat dokumentiert.

In einer Bewertung der dokumentierten Studien kommt das Kompetenz Centrum Onkologie zu folgender Einschätzung:

*„Es gibt eine vollpublizierte Auswertung zu einer randomisierten Studie mit ausreichender Anzahl von Patientinnen und Patienten, in der bei allogener Stammzelltransplantation wegen AML und MDS „klassische“ myeloablative Konditionierungsprotokolle (myeloablative conditioning, MAC) mit den am häufigsten eingesetzten dosisreduzierten Protokollen (reduced intensity conditioning, RIC) prospektiv randomisiert verglichen wurden. Die Studie hat das erwartete Ergebnis gezeigt, dass RIC-Protokolle Vorteile bei der transplantationsbedingten Mortalität bzw. nicht rezidivbedingten Mortalität aufweisen, während MAC-Protokolle mit einer niedrigeren Rezidivrate verbunden sind. Welcher Vorteil sich in eine höhere Überlebensrate überträgt, hängt wahrscheinlich von der individuellen Situation im Einzelfall ab. Myeloablative Konditionierungsprotokolle eignen sich im untersuchten Kollektiv (Alter bis 65 Jahre) vorzugsweise für Patientinnen und Patienten mit AML, hohem Rezidivrisiko und geringer Komorbidität. Bei relevanter Komorbidität und niedrigerem Rezidivrisiko ist eher eine nichtmyeloablative Konditionierung zu bevorzugen. Für andere Diagnosen als AML und MDS sind keine randomisierten Studien verfügbar.“*

*In der von der Fachberatung Medizin an die AG SZT übersandten Liste zu klinische Studien sind keine weiteren Studien der Phase 3 aufgeführt, die eine nichtmyeloablative mit einer myeloablativen Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation bei AML, MDS oder ALL vergleichen, so dass zu dieser Fragestellung in den nächsten Jahren keine weiteren relevanten Erkenntnisse zu erwarten sind. Diese Fragestellung steht auch nicht mehr im Fokus der klinischen Forschung zur allogenen Stammzelltransplantation. Registeranalysen oder andere retrospektive Untersuchungen sind nicht geeignet gesicherte Erkenntnisse zu generieren, da die Art der Konditionierung in der Regel nach oben genannten Kriterien ausgewählt wird und die damit behandelten Kollektive deshalb nicht vergleichbar sind.*

*Die Beratungen zu dieser Fragestellung sollten deshalb eingestellt werden. Die verfügbaren Daten geben zwar Hinweise, in welchen Fallkonstellationen bevorzugt allogene Stammzelltransplantation mit RIC- bzw. MAC-Protokollen einzusetzen ist. Die Kollektive sind aber nicht eindeutig im Hinblick auf Alter, Komorbidität und Rezidivrisiko abzugrenzen, so dass eine Richtlinie des G-BA mit ausreichend präziser Angabe der Indikation für RIC-Protokolle bei allogener Stammzelltransplantation wegen AML und MDS nicht möglich ist und für ALL fehlt eine relevante Datengrundlage. Es auch nicht möglich, exakt einzugrenzen, was genau als dosisreduziertes bzw. nichtmyeloablatives Konditionierungsprotokoll im Gegensatz zu myeloablativen Protokollen einzuordnen ist. Es werden verschiedene Medikamente oder Ganzkörperbestrahlung in verschiedenen Dosierungsstufen eingesetzt, so dass die Grenzen fließend sind. Es ist Aufgabe der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes anhand der verfügbaren Daten klinischer Studien der Phase 2 und 3 das im Einzelfall geeignetste Konditionierungsprotokoll auszuwählen. Es wird in vielen Einzelfällen ein Ermessensspielraum bleiben und unter Berücksichtigung der Präferenz der Patientinnen oder Patienten wird man individuell entscheiden müssen, ob ein erfolgreich klinisch geprüfetes RIC- oder MAC-Protokolle auszuwählen ist.“*

Dieser Einschätzung schließt sich der GKV-Spitzenverband an und beantragt daher die Einstellung der Beratungen zu dieser Behandlungsmethode.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler