

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro- Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie

Vom 17. Juni 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2016	3
2.3	Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage..	4
	2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien	4
	2.3.2 Identifizierte laufende Studien.....	4
2.4	Bewertung der aktuellen Studienlage	5
2.5	Würdigung der Stellungnahmen	6
3.	Bürokratiekostenermittlung	6
4.	Verfahrensablauf	6
5.	Fazit.....	7

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. 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 § 7 Absatz 3 Satz 3 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Feststellung, dass der Nutzen der Methode hinreichend belegt ist und sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten im Krankenhaus erforderlich ist,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

Abweichend von § 7 Absatz 3 Satz 3 MBVerfV kann der G-BA ein Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V ausnahmsweise für einen befristeten Zeitraum aussetzen, wenn der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorliegen werden (§ 7 Absatz 3 Satz 4 MBVerfV, § 14 Absatz 1 Satz 1 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen gemäß § 137c Absatz 1 SGB V hatte der

G-BA das Bewertungsverfahren mit Beschluss vom 17. März 2016 im Hinblick auf eine geplante Studie bis zum 1. Juli 2021 ausgesetzt. Dieser Aussetzungsbeschluss war verbunden mit dem „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V, der gemäß § 4 dieses Beschlusses mit Wirkung vom 2. Juli 2021 außer Kraft tritt.

2.2 Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2016

In den Tragenden Gründen zur Aussetzung am 17. März 2016 wird ausgeführt:

„Derzeit befindet sich eine multizentrische klinische Studie mit dem Titel „*A Randomized, Multi-center, Phase III Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Interventions for Prevention of Graft-versus-Host-Disease*“ in der Entwicklung (BMT-CTN Protocol 1301), an der sich auch deutsche Kliniken beteiligen werden. In diese Studie sollen Patienten mit ALL oder AML eingeschlossen werden, die allogene transplantiert werden sollen und für die das Transplantat eines HLA-identischen Familienspenders oder eines HLA-kompatiblen Fremdspenders zur Verfügung steht. Es ist geplant, 345 Patienten in die Studie einzuschließen (115 Patienten pro Behandlungsarm).

Ziel der Studie ist der Vergleich der folgenden GvHD-Prophylaxemethoden:

1. CD34-selektiertes, T-Zell-depletiertes Transplantat von peripheren Blutstammzellen.
2. Unmanipuliertes Transplantat von Knochenmarkstammzellen mit Cyclophosphamid 50 mg/kg an Tag +3 und +4 nach Stammzelltransplantation.
3. Unmanipuliertes Transplantat von Knochenmarkstammzellen mit Tacrolimus und Methotrexat als medikamentöse GvHD-Prophylaxe. Tacrolimus wird in therapeutischer Dosis über 90 Tage gegeben. Methotrexat wird in maximal 4 Dosen appliziert (5 - 15 mg/m²).

Die Patienten werden 2 Jahre nachbeobachtet; primärer Endpunkt ist eine Kombination aus chronischer GvHD und rezidivfreies Überleben.

In dieser Studie werden damit erstmals drei Methoden der GvHD-Prophylaxe (zwei medikamentös, eine mit In-vitro-Aufbereitung) im randomisierten Setting miteinander verglichen. Es werden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit akuter Leukämie in die Studie eingeschlossen. Die Studie betrifft somit die wesentlichen Bereiche der hier dargestellten Methodenbewertung und es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse eine Aussage über den patientenrelevanten Nutzen der In-vitro-Aufbereitung gegenüber den beiden anderen hier untersuchten Verfahren ermöglichen wird.

Da diese Studie wesentliche Bereiche der hier vorgenommenen Nutzenbewertung adressiert, werden die Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschuss in Erwartung der Ergebnisse ausgesetzt. Unter Zugrundelegung der geplanten Studiendauer ist diese Aussetzung bis zum 1. Juli 2021 befristet.“

2.3 Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden seit der Aussetzung zwei Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für die Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wiederaufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt.

Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf der zuletzt am 28. September 2020 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten Update-Recherche (siehe Zusammenfassende Dokumentation/Abschlussbericht).

2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Durch die Update-Recherche der Fachberatung Medizin wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

2.3.2 Identifizierte laufende Studien

In den einschlägigen Studienregistern sind derzeit insgesamt zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) enthalten. Davon das RCT, das für die Aussetzung im Jahr 2016 maßgeblich war (folgende Nummern 1), und ein RCT, das im aktuellen Update 2020 neu identifiziert wurde (folgende Nummer 2).

1. In den einschlägigen Studienregistern ist das für die Aussetzung der Beschlussfassung vom 17. März 2016 maßgebliche, damals noch geplante, jetzt laufende multizentrische RCT des *National Heart, Lung, and Blood Institute*, des *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* und des *National Cancer Institute* in den USA (NCT02345850) enthalten, dessen Ergebnisse gemäß dem aktuellen Registereintrag im September 2021 zu erwarten sind.
2. Im Rahmen der aktuellen Studienregistersuche wurde ein zusätzliches laufendes multizentrisches RCT gefunden¹: Die Studie NCT03970096 mit dem Titel „Graft Versus Host Disease – Reduction Strategies for Donor Blood Stem Cell Transplant Patients With Acute Leukemia“ startete im November 2019. Das Studienende ist für den 1. August 2024 geplant. In dieser vierarmigen Phase-II-Studie sollen 160 Patientinnen und Patienten im Alter von einem Jahr bis 50 Jahren mit akuter Leukämie (ALL, AML, andere akute Leukämien oder verwandte Neoplasien) nach Erreichen einer Remission (< 5% Blasten im Knochenmark) eingeschlossen werden, die allogent transplantiert werden sollen und für eine Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung (TBI) geeignet sind. Es muss ein/e für HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 identische/r verwandte/r oder nicht verwandte/r Spender/in verfügbar sein und als allogenes Transplantat werden periphere Blutstammzellen (PBSC) eingesetzt. Die Patienten werden in 4 Arme randomisiert:

Arm A

Konditionierung mit TBI und Thiotepa und Fludarabin, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus oder Cyclosporin und Kurzkurs-Methotrexat, Transplantation mit CD34-angereicherten und CD45RA-T-Zell-depletierten PBSC

1 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970096>

Arm B

Konditionierung mit TBI, Thiotepa und Cyclophosphamid, GvHD-Prophylaxe mit ATG, Transplantation mit CD34-angereicherten PBSC

Arm C

Konditionierung mit TBI, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus oder Cyclosporin und Cyclophosphamid Tag 3 und 4 (nach Transplantation!), Transplantation von unmanipulierten PBSC

Arm D (entspricht dem Kontrollarm)

Konditionierung mit TBI und Cyclophosphamid, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und Kurzkurs-Methotrexat, Transplantation mit unmanipulierten PBSC
Primärer Endpunkt der Studie ist das Überleben ohne GvHD und Rezidiv. Sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Rezidivrate, Anteil der Patienten ohne Steroidgabe wegen GvHD, Rate von Transplantatversagen und Rate von chronischer GvHD.

2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Die neu identifizierte Studie NCT03970096 ist für den deutschen Versorgungskontext besonders relevant. Es werden 5 HLA-Merkmale untersucht (A, B, C, DR und DQ) und für alle 5 Merkmale muss vollständige Identität zwischen Patient/in und Spender/in vorliegen („10/10-identisch“). Dies entspricht der in Deutschland üblichen Spender/innenauswahl. Als Transplantat werden nur – wie in Deutschland üblich – PBSC eingesetzt. Alle Patienten/innen erhalten zur Konditionierung TBI und zur GvHD-Prophylaxe Tacrolimus oder Cyclosporin. Mit dieser Standardisierung wird es möglich sein, ggf. auftretende Unterschiede in der GvHD-Inzidenz auf andere Maßnahmen zur GvHD-Prophylaxe zurückzuführen, also auf die In-vitro Aufbereitung der PBSC und auch auf die Art der In-vitro Aufbereitung (nur CD34-Anreicherung oder zusätzlich auch T-Zell-Depletion), Gabe von ATG oder Gabe von Cyclophosphamid Tag 3 und 4 nach Transplantation. Arm D entspricht einem in Deutschland weit verbreiteten Standardprotokoll für Konditionierung und GvHD-Prophylaxe, so dass Differenzen zu den anderen Armen im Vergleich zum Versorgungsstandard eingeordnet werden können. Durch die Erfassung der sekundären Endpunkte ist gesichert, dass alle für die Nutzenbewertung entscheidenden Parameter erfasst werden, da sich z. B. eine (gewünschte) Reduktion in der GvHD-Inzidenz auf andere Endpunkte wie Rezidivrate oder Transplantatversagen negativ auswirken kann und damit im ungünstigsten Fall die Überlebensrate vermindert werden kann.

Die genannte randomisierte Studie NCT03970096 (o. g. Ziffer 2) lässt deshalb erwarten, dass deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung maßgeblich herangezogen werden können. Aufgrund von eingetretenen Verzögerungen und Verschiebungen des erwarteten Abschlusses der unter Ziffer 1 dargestellten aussetzungsbezüglichen Studie und aufgrund der neu identifizierten Studie ist zu erwarten, dass Ergebnisse im Jahr 2025 für die Methodenbewertung genutzt werden können. Liegen Ergebnisse bereits früher vor, ist eine vorzeitige Wiederaufnahme der Beratungen möglich. Unbenommen davon bleibt die regelmäßige Evaluation der aktuellen Studienlage im Rahmen der Erstellung eines Sachstandsberichtes, um die vorzeitige Wiederaufnahme der Nutzenbewertung zu prüfen. Insbesondere nach der Fertigstellung des unter Ziffer 1 aufgeführten multizentrischen RCT im September 2021 bleibt zu prüfen, ob eventuell früher eine Nutzenbewertung auf einer geeigneten Studiengrundlage durchgeführt werden kann.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel C des Abschlussberichts dokumentiert.

Aufgrund der Zustimmungen der Stellungnahmen ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/wichtige Eckdaten
17.03.2016	Plenum	Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 01.07.2021
26.07.2018	UA MB	Sachstandsbericht
26.11.2020	UA MB	Sachstandsbericht
22.02.2021	BAnz	Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
25.03.2021	UA MB	<ul style="list-style-type: none">• Beratung der Beschlussunterlagen zur Verlängerung der Aussetzung bis 31.12.2025• Bestimmung der Stellungnahmeberechtigten• Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
15.04.2021	DGI	Schriftliche Stellungnahme
21.04.2021	Miltenyi Biotec	Schriftliche Stellungnahme
22.04.2021		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
23.04.2021	DAG-HSZT	Verfristete, schriftliche Stellungnahme
27.05.2021	UA MB	<ul style="list-style-type: none">• Würdigung der Stellungnahmen• abschließende Beratungen im UA MB
17.06.2021	Plenum	Beschluss zur Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 31.12.2025

5. Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur allogenen SZT mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen wird bis zum 31. Dezember 2025 verlängert. Um ein nahtloses Anknüpfen zu gewährleisten, tritt der Beschluss mit Wirkung vom 2. Juli 2021 in Kraft.

Der mit der Aussetzung verbundene „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2 SGB V tritt mit Ablauf des 1. Juli 2021 außer Kraft. Die Regelungen zur Qualitätssicherung sollen zu einem späteren Zeitpunkt, nach Abschluss der diesbezüglichen Beratungen, angepasst und erneut beschlossen werden.

Berlin, den 17. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken