

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

Vom 18. August 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom	3
2.2.1	Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2017.....	3
2.2.2	Entwicklung der Studienlage seit der Aussetzung und aktuelle Studienlage ..	4
2.2.3	Bewertung der aktuellen Studienlage	5
2.3	Allogene SZT bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie	6
2.3.1	Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2017.....	6
2.3.2	Entwicklung der Studienlage seit der Aussetzung und aktuelle Studienlage ..	6
2.3.3	Bewertung der aktuellen Studienlage	7
2.4	Würdigung der Stellungnahmen	7
3.	Aus den Stellungnahmen hat sich keine Änderung des Beschlusses ergeben. Bürokratiekostenermittlung.....	8
4.	Verfahrensablauf	8
5.	Fazit.....	8

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 Stammzelltransplantation (SZT) bei Multiplem Myelom gemäß § 137c Absatz 1 SGB V hatte der G-BA die Bewertungsverfahren zur autologen Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom und

zur allogenen SZT bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie mit Beschluss vom 19. Januar 2017 im Hinblick auf laufende Studien bis zum 30. Juni 2022 ausgesetzt.

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden seit der Aussetzung drei 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 4. November 2021 durch die Fachberatung Medizin (FB Med) durchgeführten Update-Recherche (siehe Zusammenfassende Dokumentation/Abschlussbericht).

2.2 Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom

2.2.1 Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2017

In den Tragenden Gründen zur Aussetzung am 19. Januar 2017 wird ausgeführt:

„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 ist für Dezember 2020 vorgesehen. Geprüft wird, ob bei Gabe neuer Medikamente [immunmodulatorische Arzneimittel (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 sehr guten partiellen Remission (very good partial remission, vgPR) entspricht, den Stellenwert einer zweiten autologen SZT im Vergleich zur einfachen autologen SZT vor einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. Primärer Endpunkt für die Induktionstherapie ist die Remissionsrate, für die Konsolidierungstherapie das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren. Gesamtüberleben ist sekundärer Endpunkt. Die Rekrutierung von 406 Patientinnen und Patienten ist bis Mai 2020 geplant.“

2.2.2 Entwicklung der Studienlage seit der Aussetzung und aktuelle Studienlage

Identifizierte abgeschlossene Studien

Bereits durch die Updaterecherche der FB Med vom 6. November 2020 wurde eine Ergebnis-Publikation zu der ersten aussetzungsbe gründenden Studie NCT01109004 identifiziert (Stadtmauer et al. 2019¹). In dieser multizentrischen Phase-III-Studie wurden 758 Patientinnen und Patienten auf drei Therapiearme randomisiert: 247 Patientinnen und Patienten erhielten eine autologe Tandemtransplantation, 254 Patientinnen und Patienten bekamen nach einer autologen SZT eine zusätzliche Therapie mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (VRD) und 257 Patientinnen und Patienten erhielten eine autologe SZT (Standardtherapie). Im Rahmen der Erhaltungstherapie erhielten alle Patientinnen und Patienten Lenalidomid. Für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zeigten sich weder für das Gesamtkollektiv noch für die Untergruppe mit ungünstigen, insbesondere zytogenetischen Prognosefaktoren statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Standardtherapie und den Therapiearmen mit zweiter autologer SZT (Tandemtransplantation) bzw. zusätzlicher Gabe von VRD.

Außerdem liegt die Publikation von Cavo et al. 2020² vor: eine erste Auswertung einer europäischen multizentrischen Phase 3-Studie mit dem Titel *Study to Compare VMP With HDM Followed by VRD Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (HO95)* (EudraCT 2009-017903-28, NCT01208766). Die Studie startete im Januar 2011, das geschätzte Studienende ist für April 2023 vorgesehen (last update posted: 24. März 2021). Im Rahmen der Studie wurden zwei Randomisierungen vorgenommen: 1.197 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die geeignet für eine Hochdosis-Chemotherapie waren, wurden im Anschluss an eine Induktionstherapie [drei oder vier Zyklen mit VCD (Vincristin, Cyclophosphamid, Dexamethason)] in einen Studienarm, in dem eine Chemotherapie mit VMP (Bortezomib, Lenalidomid, Prednison) als Intensivierungstherapie eingesetzt wurde (n = 495), oder in einen Studienarm, in dem autolog transplantiert wurde (n = 702), randomisiert [permutierte Blockrandomisierung; stratifiziert nach Standort und Krankheitsstadium (ISS)]. Die Patientinnen und Patienten im SZT-Studienarm erhielten zudem 200 mg/m² Körperoberfläche Melphalan. Diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine autologe Tandemtransplantation erhalten sollten, bekamen zwei Gaben Melphalan im Abstand von zwei bis drei Monaten. Im weiteren Studienverlauf wurden 877 Patientinnen und Patienten randomisiert auf einen Studienarm, in dem eine Konsolidierungstherapie mit VRD durchgeführt wurde (n = 449), oder in einen Studienarm, in dem keine weitere Konsolidierungstherapie erfolgte (n = 428). Der Stellenwert einer autologen Tandemtransplantation im Vergleich zur einfachen autologen SZT wurde im Studienarm, in dem autolog transplantiert wurde, untersucht. Dazu wurden in der ersten Randomisierungsphase 419 Patientinnen und Patienten in den Zentren, die sowohl

1 Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, Hari P, Bashey A, Devine S, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma: results of the BMT CTN 0702 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(7):589-597.

2 Cavo M, Gay F, Beksac M, Pantani L, Petrucci MT, Dimopoulos MA, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematology* 2020;1(6):e456-e468.

einfache als auch Tandemtransplantationen vornahmen, randomisiert: 210 Patientinnen und Patienten erhielten eine Tandemtransplantation und 209 Patientinnen und Patienten eine einfache autologe Transplantation. Die maßgebliche intention-to-treat (ITT)-Auswertung zeigte einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) für Tandemtransplantation im Vergleich zur einfachen autologen Transplantation: Nach fünf Jahren lag das PFS bei 53,5 % versus 44,9 % ($p = 0,036$). Ebenfalls zeigte sich im Gesamtüberleben (OS) ein signifikanter Vorteil für die Tandemtransplantation im Vergleich zur einfachen autologen Transplantation: Nach fünf Jahren lag das OS bei 80,3 % versus 72,6 % ($p = 0,022$). Die Autorengruppe Cavo et al. kommt auf Basis der ITT-Analyse zu dem Schluss, dass eine autologe Tandemtransplantation einer einfachen SZT beim Multiplen Myelom in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach fünf Jahren überlegen ist.

Identifizierte laufende Studien

In den einschlägigen Studienregistern ist derzeit noch die zweite für die Aussetzung der Beschlussfassung vom 19. Januar 2017 maßgebliche Studie DSMM XIV des Universitätsklinikums Würzburg (NCT01685814) enthalten. Die Rekrutierung ist beendet. Als geschätztes Datum für den Studienabschluss wird nunmehr der Dezember 2021 angegeben (last update posted: 8. April 2021). Laut der Studienleitung ist mit einer Bereitstellung des Manuskriptes nicht vor Ende des Jahres 2022 zu rechnen.

Über die Suche in Studienregistern konnten keine neuen Studien identifiziert werden.

2.2.3 Bewertung der aktuellen Studienlage

Die Ergebnisse der aussetzungsbezüglichen US-amerikanischen Studie NCT01109004 (Stadtmauer et al. 2019) und der europaweiten Studie NCT01208766 (Cavo et al. 2020) lassen aktuell keine definitive Bewertung des Stellenwertes einer autologen Tandemtransplantation zu, da die Ergebnisse, insbesondere für Patientinnen und Patienten mit ungünstigen zytogenetischen Prognosefaktoren, in unterschiedliche Richtungen weisen.

Die Ergebnisse der ebenfalls aussetzungsbezüglichen deutschen Studie NCT01685814 (DSMM XIV) werden voraussichtlich erst im Laufe des Jahres 2024 als Vollpublikation vorliegen. Diese und die Ergebnisse der Untergruppenanalyse der europaweiten Studie NCT01208766 für den Endpunkt Gesamtüberleben mit einer längeren Nachbeobachtung sollen abgewartet werden.

Im Vergleich zur Kenntnislage bei Beschlussfassung am 19. Januar 2017 sind zwar inzwischen Studienauswertungen publiziert worden, die aber aktuell eine abschließende Nutzenbewertung noch nicht ermöglichen.

Aufgrund von eingetretenen Verzögerungen und Verschiebungen des erwarteten Abschlusses der aussetzungsbezüglichen deutschen Studie NCT01685814 (DSMM XIV) und aufgrund der avisierten Ergebnisse der europaweiten Studie NCT01208766 ist zu erwarten, dass publizierte Ergebnisse im Jahr 2024 für die Methodenbewertung genutzt werden können. Liegen Ergebnisse bereits früher vor, werden die Beratungen vorzeitig wiederaufgenommen.

2.3 Allogene SZT bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie

2.3.1 Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2017

In den Tragenden Gründen zur Aussetzung am 19. Januar 2017 wird ausgeführt:

„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 vier 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 Graft-versus-Host-Disease(GvHD)-Symptomatik Spenderzellen verabreicht. Patientinnen und Patienten ohne passenden Spender erhalten eine Therapie mit Melphalan 200 mg/m² Körperoberfläche sowie autologer SZT, welche nach zwei Monaten wiederholt wird. Beide Arme erhalten ab Tag 120 eine Thalidomiderhaltung für maximal zwei Jahre. Als primärer Endpunkt wird das ereignisfreie Überleben nach vier Jahren, als sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben untersucht. Die Rekrutierung von 220 Patientinnen und Patienten war geplant und ist mittlerweile beendet.

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

2.3.2 Entwicklung der Studienlage seit der Aussetzung und aktuelle Studienlage

Identifizierte abgeschlossene Studien

Bereits durch die Updaterecherche der FB Med vom 22. Mai 2018 wurde eine Ergebnis-Publikation der bereits bekannten Studie NCT00415987 (Bruno et al. 2007) aus dem Abschlussbericht des IQWiG identifiziert: Giaccone et al. 2018. Diese Publikation stellt eine Langzeitnachbeobachtung der Studie dar. Die Studienpopulation, 58 Patientinnen und Patienten mit allogener SZT nach autologer SZT und 46 Patientinnen und Patienten mit autologer Tandemtransplantation, wurde über einen Zeitraum von etwa 12 Jahren nach zweiter SZT verfolgt. Für das Gesamtüberleben und ereignisfreie Überleben zeigten sich signifikante Ergebnisse zugunsten einer Behandlungsstrategie mit Hybridtransplantation im Vergleich zur autologen Tandemtransplantation.

Identifizierte laufende Studien

In den einschlägigen Studienregistern sind derzeit noch die beiden für die Aussetzung der Beschlussfassung vom 19. Januar 2017 maßgeblichen Studien NCT00777998 (Hamburg) und NCT01685814 (Würzburg) enthalten:

Die Studie NCT01685814 ist die gleiche Studie, die auch für die autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) aussetzungsbe gründend ist (siehe Kapitel 2.2.2). Deren Rekrutierung ist beendet. Als geschätztes Datum für den Studienabschluss wird nunmehr der Dezember 2021 angegeben (last update posted: 8. April 2021). Laut der Studienleitung ist mit einer Bereitstellung des Manuskriptes nicht vor Ende des Jahres 2022 zu rechnen.

Für die Studie NCT00777998 wurde als geschätztes Datum für den Studienabschluss der Juni 2018 angegeben (last update posted: 4. Mai 2018). Laut der Studienleitung befindet sich das Manuskript in der finalen Phase.

Über die Suche in Studienregistern konnten keine neuen Studien identifiziert werden.

2.3.3 Bewertung der aktuellen Studienlage

Die Ergebnisse der Publikation von Giaccone et al. 2018 zur Studie NCT00415987 bestätigen bereits bekannte Auswertungen derselben Studie, die bereits im Jahr 2017 nicht für eine Nutzenbewertung ausreichten und zur Aussetzung führten. Diese sind deshalb keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse und begründen keine Wiederaufnahme der Beratungen zum jetzigen Zeitpunkt.

Die Ergebnisse der aussetzungsbe gründenden Studien werden voraussichtlich erst im Laufe des Jahres 2023 (NCT00777998) und 2024 (NCT01685814) als Vollpublikation vorliegen und sollen abgewartet werden.

Im Vergleich zur Kenntnislage bei Beschlussfassung am 19. Januar 2017 sind grundsätzlich keine neuen Studienergebnisse verfügbar.

Aufgrund von eingetretenen Verzögerungen und Verschiebungen des erwarteten Abschlusses der aussetzungsbe gründenden Studien NCT00777998 und NCT01685814 ist zu erwarten, dass publizierte Ergebnisse im Jahr 2024 für die Methodenbewertung genutzt werden können. Liegen Ergebnisse bereits früher vor, werden die Beratungen vorzeitig wiederaufgenommen. Insbesondere nach der voraussichtlichen Fertigstellung der Hamburger Studie NCT00777998 im Jahr 2023 bleibt zu prüfen, ob eventuell früher eine Nutzenbewertung auf einer geeigneten Studiengrundlage durchgeführt werden kann.

2.4 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist im Abschlussbericht dokumentiert.

3. Aus den Stellungnahmen hat sich keine Änderung des Beschlusses ergeben. 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 / Verfahrensschritt
19.01.2017		Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 01.07.2021
26.07.2018	UA MB	Sachstandsbericht
25.02.2021	UA MB	Sachstandsbericht
24.03.2022	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 und 5a sowie § 92 Abs. 1b und 7d SGB V
12.05.2022	UA MB	Anhörung
28.07.2022	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratungen
18.08.2022	Plenum	Beschluss über die Änderungen der KHMe-RL

5. Fazit

Die Aussetzung der Bewertungsverfahren zur autologen Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom und zur allogenen SZT bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie wird bis zum 31. Dezember 2024 verlängert.

Berlin, den 18. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken