

Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses zur
Erprobung der allogenen Stammzelltransplantation bei
Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie

(Erprobungs-Richtlinie Stammzelltransplantation bei
Multiplem Myelom; Erp-RL SZT MM)

in der Fassung vom 19. Januar 2017
veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 12.04.2017 B4)
in Kraft getreten am 13. April 2017

Inhalt

§ 1	Zielsetzung.....	3
§ 2	Fragestellung	3
§ 3	Population	3
§ 4	Intervention.....	3
§ 5	Vergleichsintervention	4
§ 6	Endpunkte	5
§ 7	Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	5
§ 8	Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen	6

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei Multiplem Myelom jenseits der Erstlinientherapie durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) notwendigen Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür erforderliche Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Durch die Erprobung sollen Erkenntnisse für die Beantwortung der Frage erlangt werden, ob durch Behandlung mit allogener SZT (Intervention) bei dafür geeigneten Patientinnen und Patienten mit einem Multiplen Myelom nach Progress oder Rezidiv des Tumors unter oder nach der Erstlinientherapie im Vergleich zu einer Zweitlinientherapie mit Hochdosisschemotherapie und autologer SZT (Vergleichsintervention) ein Vorteil im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erreicht werden kann.

§ 3 Population

In die Erprobungsstudie sollen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die sämtliche der folgenden Merkmale erfüllen:

- Diagnose Multiples Myelom,
- Rezidiv oder Progress des Multiplen Myeloms unter oder nach systemischer Erstlinientherapie,
- keine Vorbehandlung mit allogener SZT,
- nach Bewertung der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes für Behandlung mit allogener SZT geeignet (ohne Altersbeschränkung),
- unter Induktionschemotherapie zur Behandlung des Rezidivs oder Progresses des Multiplen Myeloms muss eine Remission oder stabile Erkrankung erreicht sein und
- Zustimmung der Patientin oder des Patienten zur Studienteilnahme nach Aufklärung.

§ 4 Intervention

(1) ¹Im Interventionsarm soll die Induktionschemotherapie fortgesetzt werden und gleichzeitig die Suche nach einer Spenderin oder einem Spender für ein allogenes Stammzelltransplantat eingeleitet werden. ²In folgender Reihenfolge wird nach einer geeigneten Spenderin oder einem geeigneten Spender gesucht:

- a) HLA-kompatible Familienspenderinnen oder –spender,
- b) HLA-kompatible nicht-verwandte Spenderinnen oder Spender,
- c) haploidentische Familienspenderinnen oder -spender.

³Sobald eine oder ein nach Bewertung des Studienzentrums geeignete Spenderin oder geeigneter Spender verfügbar ist, wird die Suche beendet und eine allogene SZT möglichst frühzeitig durchgeführt. ⁴Wird keine geeignete Spenderin und kein geeigneter Spender gefunden, erfolgt die Behandlung wie im Vergleichsinterventionsarm gemäß § 5, die Behandlungsergebnisse werden aber dem Interventionsarm zugeordnet, die Auswertung erfolgt also nach Zuordnung durch Randomisation („intention to treat“).

(2) ¹Für die Konditionierungstherapie vor allogener SZT sollen den Studienzentren im Studienprotokoll mehrere in Phase-2- oder Phase-3-Studien geprüfte Therapieprotokolle zur Auswahl gestellt werden, darunter mindestens ein dosisintensiveres und ein dosisreduziertes Therapieprotokoll. ²Bei Erstellung des Studienprotokolls ist zu prüfen, ob unter den dosisreduzierten Therapieprotokollen auch ein Protokoll zur autolog-allogenen Hybridtransplantation (bestehend aus Melphalan 200 mg/m² und autologer SZT gefolgt von einer weiteren Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung mit 2 Gray) enthalten sein soll. ³Jedes Zentrum muss sich vor Beginn der Erprobung auf jeweils ein dosisintensiveres und ein dosisreduziertes Therapieprotokoll festlegen.

(3) ¹Als Prophylaxe einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) sollen bei HLA-kompatiblen Spenderinnen und Spendern möglichst Ciclosporin A, Kurzкурс-Methotrexat und Anti-Human-T-Lymphozyten-Immunglobulin (ATG) eingesetzt werden. ²Weitere Details zu der GvHD-Prophylaxe werden unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands im Studienprotokoll festgelegt.

(4) Bei Festlegung der weiteren Therapie nach allogener SZT sollen Erkenntnisse aus klinischen Studien berücksichtigt werden, in denen medikamentöse Erhaltungstherapien erprobt wurden.

(5) Die Gabe von Spenderlymphozyten soll in Abhängigkeit von Analysen des Chimärismus und der minimalen Resterkrankung (MRD) erfolgen.

(6) Im Falle eines Rezidivs oder Progresses nach allogener SZT ist die weitere Therapie freigestellt.

§ 5 Vergleichsintervention

(1) ¹Die Induktionschemotherapie wird im Vergleichsinterventionsarm bis zum maximalen Ansprechen fortgesetzt. ²Es soll eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan 200 mg/m² und eine autologe SZT folgen. ³Bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein Rezidiv oder Progress des Multiplen Myeloms innerhalb von zwölf Monaten nach einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan aufgetreten ist, kann ein anderes Vorgehen festgelegt werden.

(2) Bei Festlegung der weiteren Therapie nach autologer SZT sollen Erkenntnisse aus klinischen Studien berücksichtigt werden, in denen medikamentöse Erhaltungstherapien erprobt wurden.

(3) Im Falle eines Rezidivs oder Progresses nach autologer SZT ist die weitere Therapie freigestellt; auch eine Behandlung mit allogener SZT ist möglich.

§ 6 Endpunkte

(1) ¹Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. ²Der Endpunkt soll fünf Jahre nach Durchführung der SZT im Interventions- und Vergleichsinterventionsarm erhoben werden.

(2) ¹Nach Abschluss der vollständigen Rekrutierung soll im Rahmen einer Interimsanalyse der Endpunkt „Progressions- oder rezidivfreies Überleben nach drei Jahren“ ausgewertet werden.

²Die Ergebnisse der Interimsanalyse sind dem G-BA vorzulegen. ³Der G-BA entscheidet nach Vorlage dieser Ergebnisse über eine vorzeitige Wiederaufnahme der Beratungen.

(3) Sekundäre Endpunkte der abschließenden Analyse sollen mindestens sein:

- Progressions- oder rezidivfreies Überleben,
- Ansprechrage,
- Rezidivrate,
- Nicht-rezidivbedingte Sterblichkeit (NRM),
- Rate und Art nicht erwünschter Wirkungen, insbesondere auch Rate der moderaten und schweren chronischen GvHD nach allogener SZT und
- Lebensqualität.

(4) Es sollen explorative Untergruppenanalysen zu versorgungsrelevanten Fragestellungen durchgeführt werden, mindestens zu der Abhängigkeit eines möglichen Überlebensvorteils:

- vom Spendertyp,
- vom Konditionierungsprotokoll,
- vom Remissionsstatus der Patientin oder des Patienten vor allogener SZT,
- vom Alter und Allgemeinzustand der Patientin oder des Patienten und
- von der Rezidivtherapie.

§ 7 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie handeln. ²Der Einschluss der Patientinnen und Patienten in beide Studienarme soll mit verdeckter Zuordnung erfolgen. ³Bei der Randomisation soll mindestens stratifiziert werden nach Remissionsstatus und Alter.

(2) ¹Es muss sich um eine multizentrische Studie handeln. ²An der Erprobung sollen als Studienzentren mindestens 20 Krankenhäuser in Deutschland teilnehmen. ³Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist auf eine möglichst breite Akzeptanz bei geeigneten deutschen Studienzentren zu achten.

(3) ¹Eine Rekrutierung von 100 Patientinnen und Patienten pro Jahr soll angestrebt werden. ²Im Rahmen der Studie werden alle Patientinnen und Patienten für mindestens fünf Jahre nachbeobachtet. ³Eine darüber hinaus gehende Nachbeobachtung aller Patientinnen und Patienten auch nach Studienende mit Langzeitauswertungen soll angestrebt werden.

(4) Bei der Fallzahlplanung soll eine Differenz von 10 % zugunsten des Interventionsarms in der fünf-Jahres-Rate im Gesamtüberleben zugrunde gelegt werden (Überlegenheits-Design).

(5) Eine regelmäßige Überprüfung der Daten durch ein „Data and Safety Monitoring Board“ ist vorzusehen.

§ 8 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen

(1) Die Studienzentren müssen die in Anlage I des „Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ des G-BA vom 19. Januar 2017 definierten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen.

(2) Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß des Studienprotokolls unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien („Good Clinical Practice“, ICH-GCP) erfolgt.

(3) ¹Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ²Die Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. ³Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ⁴Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sogenanntes „Peer-Review“) unterzogen werden, einzureichen.

(4) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.