

Abschlussbericht



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V
(Methoden Krankenhausbehandlung)

**Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-
Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer
Leukämie und akuter myeloische Leukämie bei
Erwachsenen**

8. Juli 2016

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

INHALTSVERZEICHNIS

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Tragende Gründe	1
A-1.1	Rechtsgrundlagen	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	2
A-1.3	Bürokratiekosten	5
A-1.4	Verfahrensablauf	5
A-1.5	Fazit	8
A-2	Beschluss	9
A-3	Anhang	10
A-3.1	Antrag des VdAK e. V. und AEV e. V.....	10
A-3.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	18
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit	19
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung	19
B-2	Medizinische Grundlagen	20
B-2.1	Akute Leukämien.....	20
B-2.2	Stammzellquellen	22
B-2.3	Stammzelltransplantation	22
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens	26
B-3.1	Relevante Studien aus dem IQWiG-Bericht.....	26
B-3.2	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG	31
B-3.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung der insgesamt vorliegenden Evidenz	33
B-3.4	Laufende und geplante Studien	49
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	53
B-4.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik	53
B-4.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung	53
B-4.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	53
B-4.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	55
B-5	Bewertung des Potenzials	56
B-5.1	Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit	56
B-5.2	Möglicher Ersatz einer aufwändigeren Methode	56

B-5.3	Möglicher Ersatz einer invasiveren Methode	56
B-5.4	Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen	57
B-5.5	Erwartung weniger Nebenwirkungen	57
B-5.6	Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung	57
B-5.7	Abschließende Beurteilung des Potenzials	57
B-6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	58
B-7	ANHANG	60
B-7.1	Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens	60
B-7.2	IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation.....	60
B-7.3	Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie und Akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen.....	60
B-7.4	Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie und Akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen.....	60
B-7.5	Ergebnisse der Update-Recherchen.....	60
B-7.6	Schriftwechsel mit dem Paul-Ehrlich-Institut	60
B-7.7	Dokumentation zum Expertengespräch der AG SZT am 03.07.2014.....	60
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung	61
C-1	Einleitung.....	61
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung.....	61
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung.....	61
D	Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA	62
D-1	Stellungnahmeverfahren im Jahr 2010	62
D-2	Stellungnahmeverfahren im Jahr 2015	62
D-2.1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	62
D-2.2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	63
D-2.3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer.....	63
D-2.4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	63
D-2.5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	64
D-2.6	Schriftliche Stellungnahmen	65
D-2.7	Mündliche Stellungnahmen	69
D-2.8	Würdigung der Stellungnahmen	70
D-3	Anhang: Unterlagen der Stellungnahmeverfahren.....	70
E	Gesamtbewertung.....	71

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V.
AG SZT	Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation
aGvHD	akute GvHD
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Anti-Thymozyten-Globulin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BfDI	Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
cGvHD	chronische GvHD
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CR1/2	erste / zweite komplette Remission
CsA	Cyclosporin A
d. h.	das heißt
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GO	Geschäftsordnung des G-BA
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GvHD	Graft versus Host Disease (Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion)
GvL	Graft versus Leukemia Effect (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt)
HDE	Humanitarian Device Exemption
HLA	Humane Leukozytenantigene
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KM	Knochenmark
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mycophenolat Mofetil
MRD	Matched Related Donor (HLA-identischer Familienspender)
MTX	Methotrexat
MUD	Matched Unrelated Donor (HLA-identischer Fremdspender)
NIHR	National Institute for Health Research
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisiert kontrollierte Studie)
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SZT / SCT	Stammzelltransplantation
TCR	T-Zell-Rezeptor
TG SZT	Themengruppe Stammzelltransplantation

TRM	Treatment Related Mortality (therapieassoziierte Sterblichkeit)
TZD / TCD	T-Zell-Depletion
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VdAK	Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V.
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organisation
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe

A-1.1 Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Absatz (Abs.) 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger 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 Gemeinsame Bundesausschuss 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 Gemeinsame Bundesausschuss eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA bei Methoden, bei denen noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom G-BA hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

Die Bewertung gemäß § 137c SGB V der Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 29. April 2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) beantragt. Mit Datum vom 13.03.2008 hat der G-BA die weiteren Beratungen gemäß § 137c SGB V für den Bereich „hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern“ (mit Ausnahme der Indikationen Schwere Aplastische Anämie und Weichteilsarkome) und am 19. März 2015 die Beratungen zur Bewertung gemäß § 137c SGB V der autologen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML eingestellt. Das nunmehr gegenständliche Bewertungsverfahren bezieht sich daher allein auf die Methode der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 Behandlungsmethode „allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie“

Bei der ALL und der AML bei Erwachsenen handelt es sich jeweils um eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tode führt. Auch bei Ausschöpfung aller heute verfügbaren Therapieformen kann nur ein 5-Jahresüberleben von etwa 30-50 % aller erwachsenen Patienten erreicht werden. Die allogene Stammzelltransplantation ist bei Patienten mit akuter myeloischer oder akuter lymphatischer Leukämie und bestimmten Risikokonstellationen ein anerkannter Behandlungsstandard.

Bei einer allogenen Stammzelltransplantation wird zusammen mit dem Stammzelltransplantat das gesamte Immunsystem des Spenders übertragen, welches die patienteneigenen Immunzellen ersetzt. Im Transplantat sind auch ausdifferenzierte, immunkompetente T-Zellen enthalten. Diese T-Zellen des Spenders können häufig ein Nachwachsen der Leukämie- bzw. Tumorzellen des Patienten verhindern und damit die Rückfallrate senken (englisch Graft versus Leukemia effect, GvL). Leider verursachen sie häufig auch eine Abstoßungsreaktion des Organismus des Patienten 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. Die Wahrscheinlichkeit eine GvHD zu entwickeln ist von mehreren Faktoren abhängig. Die drei wichtigsten sind:

1. Der Grad an Übereinstimmung in bestimmten immunologisch relevanten Zellmerkmalen zwischen Spender und Empfänger. Diese Merkmale werden auch als humane Leukozytenantigene (HLA) oder Proteine des Major Histocompatibility Complex (MHC) bezeichnet. Je größer das „Mismatch“, je mehr also genetische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger vorliegen, desto größer ist das GvHD-Risiko. Bei vollständig übereinstimmenden HLA-Merkmalen spricht man von einem HLA-identischen Spender, bei weitgehender Übereinstimmung von einem HLA-kompatiblen oder HLA-angepassten Spender.
2. Auch bei vollständiger HLA-Identität besteht bei nicht verwandten Spendern ein höheres GvHD-Risiko als bei verwandten Spendern. Durch die Möglichkeit der hoch auflösenden HLA-Typisierung ist diese Differenz aber kleiner geworden.
3. Die Konstellation weibliche Spenderin und männlicher Patient ist mit einem signifikant höheren GvHD-Risiko verbunden als alle anderen Geschlechtskombinationen von Spender und Empfänger.

Diese genannten Faktoren spielen bei der Spendersuche für eine allogene Stammzelltransplantation eine wichtige Rolle. In der Regel wird zuerst geprüft, ob es einen passenden, HLA-identischen verwandten Spender gibt. Ist ein solcher nicht vorhanden, wird eine Fremdspendersuche eingeleitet. Steht kein HLA-kompatibler nichtverwandter Spender zur Verfügung, gibt es noch die Möglichkeit, Transplantate von Verwandten 1. Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) zu nehmen, die mindestens eine fünfzigprozentige Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen aufweisen. Diese Transplantationsform nennt man haploidentische Transplantation.

Bei einem weiteren Verfahren der allogenen Transplantation, in dem Stammzellen aus Nabelschnurblut eingesetzt werden, handelt es sich um ein sehr selten angewandtes Verfahren, welches primär zur Behandlung von Kindern entwickelt wurde. Diese Transplantationsmethode ist nicht Gegenstand der vom G-BA vorgenommenen Methodenbewertung.

Eine Prophylaxe der GvHD ist auch bei guter immunologischer Übereinstimmung von Spender und Empfänger (Matching) medizinisch notwendig und wird üblicherweise medikamentös durchgeführt. Anerkannter Standard für die Prophylaxe von GvHD ist eine medikamentöse Immunsuppression, z. B. mit Cyclosporin A und Kurzkurs-Methotrexat, bei HLA-identischen Familienspendern. Bei nicht verwandtem Spender wird aufgrund des höheren GvHD-Risikos zusätzlich Antithymozytenglobulin gegeben. Bei der haploidentischen Transplantation gibt es verschiedene methodische Ansätze der GvHD-Prophylaxe, die sich derzeit nebeneinander in der Erprobung befinden. Eine haploidentische Transplantation wird in Deutschland aufgrund guter Verfügbarkeit von anderen passenden Spendern nur selten durchgeführt.

Eine In-vitro-Aufbereitung entfernt die für die Immunantwort verantwortlichen T-Zellen in einem je nach gewähltem Verfahren unterschiedlichen Ausmaß aus dem Transplantat (T-Zell-Depletion). Die Verringerung des T-Zellanteils soll zu einer Verringerung des GvHD-Risikos führen. In der Regel wird eine In-vitro-Aufbereitung allogener Transplantate ergänzend zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe vorgenommen.

A-1.2.2 Begründung für die Aussetzung

Ob und bei welchen Spender-Empfänger-Konstellationen die In-vitro-Aufbereitung eine Alternative oder Ergänzung zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe darstellt, ist angesichts der Ergebnisse des IQWiG-Berichts und der drei Update-Literaturrechen des G-BA nicht eindeutig zu beantworten. Es sind in den letzten ca. 20 bis 30 Jahren zahlreiche verschiedene Aufbereitungsmethoden entwickelt worden, bei denen die Anzahl der entfernten T-Zellen und die Art der entfernten T-Zellen stark variieren. Derzeit finden insbesondere Anreicherungen von hämatopoetischen Stammzellen über CD34-Antikörper oder Entfernung von T-Zellen über CD3/CD19 Antikörper Anwendung. Darüber hinaus kommen auch In-vitro-Verfahren mit Antikörpern gegen alpha/beta Antigene von T-Zellrezeptoren zur Anwendung. Allen Verfahren ist gemeinsam, dass in der letztlich transplantierten Stammzellzubereitung die ausgereiften T-Zellen „abgereichert“, also depletiert sind. Im Folgenden wird daher der Begriff „T-Zell-Depletion“ (TZD) als Synonym für „In-vitro-Aufbereitung“ verwendet, auch wenn einige der zugrunde liegenden Methoden streng genommen durch Anreicherung der Stammzellen funktionieren. Das Ergebnis ist jedoch dasselbe: die Anzahl der T-Zellen im Transplantat wird reduziert.

Bezogen auf die Verschlüsselung von Verfahren anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information¹ sind sowohl Verfahren, bei denen die Art der In-vitro-Aufbereitung der transplantierten oder transfundierten hämatopoetischen Stammzellen als „Positivanreicherung“ als auch Verfahren, bei denen die Art der In-vitro-Aufbereitung als „T-Zell-Depletion“ kodiert wird, von dem Beschluss umfasst.

¹ Es wurde der Operationen- und Prozedurenschlüssel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information in der Version 2016 zugrunde gelegt:

<https://www.dimdi.de/static/de/klasi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2016/index.htm>

Zugriff am: 08.12.2015

Auf Grundlage der Auswertungen des IQWiG-Berichts sowie der Ergebnisse von drei durchgeführten Update-Recherchen kommt der G-BA zu folgender Einschätzung:

1. Allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Familienspender: Standard der GvHD-Prophylaxe ist gegenwärtig die Verwendung von Kurzkurs-Methotrexat oder MMF und Cyclosporin A oder Tacrolimus. Zudem gibt es aus retrospektiven Studien Hinweise auf eine vergleichbare Wirksamkeit von ATG wie bei allogener SZT mit nicht verwandten Spendern. Gegenwärtige Forschungsaktivität richtet sich auf die Frage, inwieweit eine CD34-Selektion der Transplantatzellen eine weitere Verringerung des GvHD-Risikos bei gleichzeitigem Erhalt des GvL-Effekts ermöglicht.

2. Allogene Stammzelltransplantation mit HLA-kompatiblen nichtverwandten Spender: Als Standard der medikamentösen GvHD-Prophylaxe werden die gleichen Medikamente wie bei HLA-identischen Familienspendern plus ATG gegeben. Inwieweit eine In-vitro-Aufbereitung hier zu weiteren Verbesserungen führen kann und welche Methode zum Einsatz kommen sollte, ist derzeit Gegenstand der Forschung.

3. Allogene Stammzelltransplantation mit haploidentischem Spender: Zu dieser Fragestellung ist viel Forschungsaktivität zu verzeichnen. Im Rahmen der drei Update-Recherchen wurden verschiedene prospektive Serien mit zumeist kleinen Fallzahlen gefunden, in denen verschiedene Formen der GvHD-Prophylaxe (medikamentös, in-vitro) bei haploidentischer Transplantation untersucht wurden. In den meisten Fällen wurden nicht nur Patienten mit akuten Leukämien, sondern auch mit anderen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Bei dieser Transplantationsform gibt es bisher keinen gesicherten Standard der GvHD-Prophylaxe. Auch die vorliegende Nutzenbewertung kann nicht die Frage beantworten, welche GvHD-Prophylaxemethode in dieser Behandlungskonstellation den größten Nutzen hat. Erste Hinweise für eine Überlegenheit des medikamentösen Ansatzes mit Cyclophosphamid nach Transplantation gegenüber einer TZD bedürfen der Bestätigung durch prospektiv vergleichende Studien. Eine solche Studie wäre aufgrund der Seltenheit der haploidentischen Transplantation vermutlich nur im internationalen Maßstab durchführbar und würde sich wohl aufgrund der geringen Fallzahlen auch nicht auf Patientinnen und Patienten mit akuten Leukämien beschränken können.

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 allogent 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.

A-1.2.3 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 (Änderungen unterstrichen):

- Zur eindeutigen Benennung der vom Beschluss umfassten Methode erfolgt folgende Konkretisierung der Methodenbezeichnung :
 „Allogene 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“

A-1.3 Bürokratiekosten

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.

A-1.4 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
29.04.2004		Antrag des VdAK / AEV auf Überprüfung der Behandlung mit stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
17.08.2004	G-BA	Beschluss zur Annahme des Beratungsantrags zur Überprüfung des Nutzens der Behandlungen mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V und Beauftragung des Unterausschusses Methodenbewertung (UA MB)
17.08.2004	UA MB (stationär)	Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
12.10.2004	UA MB (stationär)	Fertigstellung und Freigabe des Fragenkatalogs zur Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
11.11.2004		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zur Behandlung mit Stammzelltransplantation gemäß § 137c Abs. 1 SGB V im Bundesanzeiger
31.12.2004		Fristende des Stellungnahmeverfahrens anlässlich der Ankündigung
15.03.2005	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Bewertung der Methode Stammzelltransplantation
08.11.2005	Themengruppe Stammzelltransplantation (TG SZT)	Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung bzgl. der Indikationen
22.11.2005	UA MB (stationär)	Beschluss zur Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung
30.03.2007		Abschlussbericht des IQWiG
26.08.2008	TG SZT	Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussberichts und Planung der 1. Update-Recherche
19.01.2010	Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation (AG SZT)	Fertigstellung der sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der Stellungnahmen
22.01.2010	AG SZT	Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit sowie der Gesamtbewertung
22.01.2010	AG SZT	Fertigstellung der Beschlussentwürfe und der Entwürfe der Tragenden Gründe sowie Erstellung der Zusammenfassenden Dokumentation (ZD)
04.03.2010	UA MB (sektorenübergreifend) ²	Zustimmung zur ZD, Beratung der Beschlussentwürfe und der Entwürfe der tragenden Gründe sowie Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO
05.03.2010		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO
20.04.2010		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
06.05.2010	AG SZT	Würdigung der der Stellungnahme sowie Fertigstellung der Beschlussentwürfe u. der Tragenden Gründe

² Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
02.09.2010	UA MB	Beratung der Stellungnahme, der Beschlusssentwürfe u. der Tragenden Gründe sowie der ZD
21.10.2010	G-BA	Beratung der Beschlusssentwürfe und der Tragenden Gründe UA MB wird beauftragt, weitergehende Informationen beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) einzuholen
15.12.2010	AG SZT	Abstimmung des Briefentwurfs an das PEI
22.12.2010		Anfrage an das PEI
05.05.2011	UA MB	Kenntnisnahme des Schriftwechsels zwischen G-BA und PEI, Beauftragung der AG SZT zur Durchführung der zweiten Update-Recherche
07.08.2011	AG SZT	Planung und Durchführung der zweiten Update-Recherche
ab 2011	AG SZT	Auswertung der zweiten Update-Recherche und Ergänzung der sektorenübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit in der ZD
31.03.2014	AG SZT	Planung und Durchführung einer dritten Update-Recherche vor Beschlussfassung
03.07.2014	AG SZT	Hinzuziehung von Sachverständigen gem. § 20 Abs. 6 Geschäftsordnung des G-BA im Rahmen eines Expertengesprächs
25.03.2015	AG SZT	<ul style="list-style-type: none"> • Fertigstellung der 3. Update-Recherche • Abschluss der sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit, der sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit sowie der Gesamtbewertung • Erstellung der Beschlusssentwürfe und der Tragenden Gründe
24.09.2015	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG auf Basis der <ul style="list-style-type: none"> • Berichte zur sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit, zur sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit sowie zur Gesamtbewertung • Beschlusssentwürfe und der Tragenden Gründe
24.09.2015	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO)
04.12.2015	AG SZT	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
28.01.2016	UA MB	Anhörung zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme
25.02.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Abschluss der beschlussvorbereitenden Beratungen • Beschluss der Beschlussunterlagen (Beschlusssentwurf, Tragende Gründe, ZD)

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
17.03.2016	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung

A-1.5 Fazit

Der Nutzen einer In-vitro-Aufbereitung allogener Stammzelltransplantate zur Behandlung von Patienten mit AML oder ALL ist gegenwärtig nicht belegt. Der G-BA geht von einem Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aus. Gegenwärtig ist eine transatlantische multizentrische Studie in der Planung, die wesentliche Fragen der Nutzenbewertung beantworten und deren Ergebnis eine Beschlussfassung ermöglichen kann. Aus diesem Grund setzt der G-BA in Erwartung dieser Ergebnisse gemäß 2. Kap. § 14 Abs. 1 VerfO die Methodenbewertung bis zum 1. Juli 2021 aus. Für den Zeitraum der Aussetzung treten mit gesondertem Beschluss festgelegte Anforderungen an die Strukturqualität und Prozessqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Abs. 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation in Kraft.

A-2 Beschluss

Der folgende Beschluss wurde am 7. Juli 2016 im Bundesanzeiger AT 07.07.2016 B2 veröffentlicht und ist am 8. Juli 2016 in Kraft getreten:

Beschluss

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

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 18. Februar 2016 (BAnz AT 06.05.2016 B1), wie folgt zu ändern:

I. In der Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird im Abschnitt A („Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien“) nach Nummer 10 folgende Nummer 11 angefügt:

„11. Stammzelltransplantation

11.1 Allogene 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

Beschluss gültig bis 1. Juli 2021

(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

A-3 Anhang

A-3.1 Antrag des VdAK e. V. und AEV e. V.

 v dak Verband der Angestellten- Krankenkassen e. V.	 AEV - Arbeiter- Ersatzkassen- Verband e. V.
Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/ Leistungen	
<u>VdAK / AEV • 53719 Siegburg</u>	Frankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: (0 22 41) 1 08-0
An den Stellvertretenden Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses Herrn Prof. Dr. M.-J. Polonius Postfach 1763 53707 Siegburg	Ihr Ansprechpartner: Dr. med. Axel Meessen Unser Zeichen: 215/Me Durchwahl: (0 22 41) 1 08-330 Telefax: (0 22 41) 1 08-248 E-Mail: axel.meessen@vdak-aev.de
	29.04.2004

Antrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss in der Zusammensetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung über „Behandlungen mit Stammzelltransplantation“ entsprechend § 137c SGB V

Sehr geehrter Herr Professor Polonius,

Anwendungsgebiete und Indikationen der **Stammzelltransplantation** haben sich in den letzten Jahren erweitert. Bei Stammzelltransplantation muss unterschieden werden zwischen der **allogenen** (Stammzelltransplantat stammt von einem gesunden Spender) und der **autologen** (Verwendung patienteneigener Stammzellen) Transplantation. Beide Formen ermöglichen bei malignen Erkrankungen, insbesondere hämatologischen Neoplasien (Leukämien, Lymphome), eine Dosissteigerung von zytostatischer Chemotherapie und Bestrahlung in den **myeloablativen Bereich**. Mit „myeloablative“ werden Konditionierungsprotokolle (Protokolle zur Vorbehandlung vor Stammzelltransplantation) bezeichnet, die aufgrund einer maximalen Dosierung zu einer weitgehenden Zerstörung der Blutbildung im Knochenmark führen. Um dennoch die Erholung der Blutbildung zu erreichen und damit das Überleben des Patienten zu sichern, ist die anschließende Gabe eines Blutstammzelltransplantats erforderlich. Für viele Leukämieerkrankungen wurde eine **Dosiswirkungsbeziehung** bei zytostatischer Therapie beschrieben, so dass durch **Dosisintensivierung** die Behandlungsergebnisse verbessert werden konnten. Ein weiterer Mechanismus, der nur bei allogenen Transplantationen besteht, ist der **Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt** oder **Transplantat-gegen-Tumor-Effekt**. Bei allogenen Transplantationen wird nicht nur die Blutbildung sondern auch das Immunsystem des Patienten durch Spenderzellen ersetzt. Inzwischen liegen gesicherte Erkenntnisse darüber vor, dass bei Leukämien und möglicherweise auch bei anderen Tumorerkrankungen durch das Spenderimmunsystem ein Nachwachsen der Tumorzellen verhindert werden kann.

Entscheidend für die Auswahl eines Spenders ist die Gewebetypisierung (**HLA-System**). Nur bei weitgehender, im Idealfall völliger Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Patient und Spender ist eine allogene Transplantation möglich. Durch klinische Studien wird erforscht, ob bei **Hochdosis-Chemotherapien**, die keine myeloablative Wirksamkeit

haben, die Gabe eines autologen Stammzelltransplantats ebenfalls zu besseren Behandlungsergebnissen führt, da die Zeit bis zur Erholung der Blutbildung verkürzt werden kann. Man spricht bei dieser Therapie deshalb auch von einer **"Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Support"**.

Der Begriff **Knochenmarktransplantation (KMT)** ist eigentlich überholt. Gemeint ist die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen, aus denen sich Blutbildung und Immunsystem wieder aufbauen können. Die ursprünglich wichtigste Quelle für hämatopoetische Stammzellen war das Knochenmark. Bei diesem Verfahren wurde in Vollnarkose mit Spezialnadeln in den hinteren Beckenkamm eingestochen. Es wurde so lange Knochenmark aspiriert, bis eine ausreichende Menge an Stammzellen gewonnen war. Inzwischen wurde diese Entnahmetechnik weitgehend zugunsten der Gewinnung peripherer Blutstammzellen verlassen. Nach Vorbehandlung mit zytostatischer Chemotherapie (nur bei autologer Transplantation) und Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (genetisch hergestellte Hormone, die die Blutbildung stimulieren) steigt die Konzentration von Stammzellen im Blut so stark an, dass durch **Leukapherese** (Isolierung der Blutstammzellen durch extrakorporale Zentrifugation) eine große Menge von Blutstammzellen gewonnen werden kann, die häufig sogar für mehrere Transplantationen ausreichend ist. Dieses Verfahren ist schonender als die Knochenmarkentnahme und kann häufig ambulant durchgeführt werden. Eine weitere, selten genutzte Quelle für Stammzellen ist **Nabelschnurblut**. In allen Fällen wird das Verfahren als **Stammzelltransplantation (SZT)** bezeichnet.

Bei „Behandlungen mit Stammzelltransplantation und von Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten“ sind in Deutschland Hinweise für **Mängel in der Versorgung** zu beobachten. Dies betrifft insbesondere die folgenden vier Aspekte:

- 1) **Indikationsausweitung** für Behandlungen mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu den Empfehlungen der **Europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT)**
- 2) **Verbreitung neuer Transplantationsmethoden in der Routineversorgung** (u. a. neue Konditionierungsprotokolle, in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Mehrfachtransplantationen), deren Nutzen aufgrund einer unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte
- 3) **Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** und damit **Verstoß gegen die gesetzlich garantierten Patientenschutzrechte** und
- 4) **Zunahme der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation** in Deutschland und eine im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhte Frequenz allogener Transplantationen.

Bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation stellt sich nicht nur die Frage der Indikation, sondern auch, welche Art (autolog, allogen, Familienspender, unverwandter Spender, HLA - Kompatibilität) in Frage kommt und welche Voraussetzungen ein Patient erfüllen muss, um von einem gesicherten Nutzen ausgehen zu können (u.a. Allgemeinzustand, Altersgruppe, Organfunktionen, Nachweis bzw. Ausschluss von Infektionen). Darüber

hinaus gibt es verschiedene Methoden bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation (u.a. Art des Konditionierungsprotokolls, Art der Gewinnung des Stammzelltransplantats, Notwendigkeit und Art der in-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Art der GvHD (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)-Prophylaxe, Mehrfachtransplantationen) und die Frage, bei welchen Indikationen ist die Gabe von Zellkompartimenten (z. B. T-Zellkonzentrate) vor oder nach Stammzelltransplantation mit einem gesicherten Nutzen verbunden.

Indikationen, bei denen in Deutschland Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandten Spendern** in der Routineversorgung durchgeführt werden, obwohl sie von der EBMT der Kategorie **NR = not generally recommended (nicht allgemein empfohlen)**, zugeordnet worden, sind u.a.:

- akute myeloische Leukämie (AML) refraktäres Rezidiv
- akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv
- Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv und
- Hodgkin-Lymphom.

Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender** bei Indikationen, die von der EBMT der Kategorie **D = developmental, pilot studies can be approved in specialist units (experimentell, Behandlung können in Pilotstudien an spezialisierten Zentren durchgeführt werden)** zugeordnet wurden, werden nach Erfahrung des Kompetenzzentrums (KC) Onkologie des MDK in einer relevanten Fallzahl durchgeführt bei:

- CLL
- multiples Myelom und
- schwere aplastische Anämie.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie werden in Deutschland sehr häufig Behandlungen mit Stammzelltransplantationen routinemäßig durchgeführt, die von der EBMT der Kategorie **CP = to be undertaken in approved clinical protocols (Behandlung sollte im Rahmen klinischer Prüfprotokolle erfolgen)** zugeordnet wurden:

- AML alle Krankheitsstadien, allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender
- AML, refraktäres Rezidiv, allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender
- Intermediär oder hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, Rezidiv, CR 2, CR 3, allogene Transplantation mit Geschwisterspender oder nicht-verwandtem Spender
- Hodgkin-Lymphom, fortgeschrittenes Stadium, allogene Transplantation mit Geschwisterspender
- Multiples Myelom, alle Stadien, allogene Transplantation mit Geschwisterspender.

Diese Zusammenstellung zeigt, dass in Deutschland in einem großen Umfang allogene Transplantationen bei Indikationen durchgeführt werden, die von der EBMT als für die

Routineversorgung wissenschaftlich noch nicht ausreichend gesichert eingestuft werden und deshalb auf Empfehlung der EBMT ausschließlich im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden sollten. In einem geringeren Umfang werden in Deutschland auch Transplantationen bei Indikation durchgeführt, bei denen von der EBMT Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation ausdrücklich nicht empfohlen werden. Diese Erfahrungen des KC Onkologie belegen, dass in Deutschland für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung in der Routineversorgung bei Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** zu beobachten ist.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie ist eine medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung bei Behandlung mit **autologer Stammzelltransplantation** weniger häufig. Allerdings können auch hier Fälle vorgelegt werden, in denen außerhalb klinischer Prüfprotokolle Behandlungen mit Stammzelltransplantation durchgeführt wurden, die von der EBMT der Kategorie CP, D oder NR zugeordnet wurden:

- akute lymphatische Leukämie (ALL),
- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL) und
- solide Tumore, z. B. Weichteilsarkome, Brustkrebs.

Es handelt sich bei den genannten Indikationen durchweg um Indikationen, bei denen der Nutzen einer autologen Stammzelltransplantation noch nicht wissenschaftlich gesichert ist. Es ergibt sich somit keine medizinische Begründung, diese Behandlungen außerhalb klinischer Prüfprotokolle durchzuführen.

Beobachtungen des KC Onkologie zeigen, dass die von der EBMT im Jahr 2002 empfohlenen Altersgrenzen oft in erheblichem Ausmaß überschritten werden, obwohl die Patienten nicht als Teilnehmer an einen klinischen Prüfprotokoll behandelt werden. Die betrifft besonders Behandlungen mit nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation. Auch hier handelt es sich um eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung**, da aufgrund einer noch unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte, ob Behandlungen mit Stammzelltransplantation bei Patienten, deren Alter deutlich oberhalb der von der EBMT empfohlenen Altersgrenze liegt, mit einem Nutzen verbunden sind.

Neue Transplantationsmethoden

Bei allogenen Transplantation hat sich seit erstmaliger Publikation durch S. Slavin im Jahr 1998 die Methode der **dosisreduzierten oder nicht-myeloablativen Stammzelltransplantation** schnell verbreitet. Nach Angaben des Deutschen Registers für Blutstammzelltransplantation wurden im Jahr 2002 20 % aller allogenen Transplantationen nach dieser Methode durchgeführt. Der Vorteil dieser neuen Form der Stammzelltransplantation liegt darin, dass aufgrund der massiven Dosisreduktion der Konditionierungsbehandlung (Vorbehandlung) die Nebenwirkungen in der Frühphase nach Transplantation sehr viel geringer sind. Allerdings muss damit gerechnet werden, dass aufgrund der Dosisreduktion

die Rückfallrate der Leukämieerkrankungen zunimmt, so dass bislang noch völlig offen ist, ob und bei welchen Patienten, diese neue Form der allogenen Transplantation mit einem Vorteil verbunden sein könnte. Nach übereinstimmender Empfehlung aller anerkannten Experten und Arbeitsgruppen, sollte diese neue Behandlungsmethode deshalb an klinische Prüfprotokolle gebunden bleiben. Auch bei autologen Transplantation werden nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle eingesetzt, z. B. bei soliden Tumoren wie Brustkrebs. Auch hier gibt es bislang keine Daten, die einen überlegenen Nutzen im Vergleich zur konventionellen Behandlung belegen. Behandlungen mit dosisreduzierter bzw. nicht-myeloablative Transplantation außerhalb klinischer Prüfprotokolle entsprechen somit nicht den wissenschaftlich gesicherten Therapiestandards. Auch unter dem Gesichtspunkt des Patientenschutzes ist die Erprobung neuer Transplantationsverfahren außerhalb klinischer Prüfprotokolle problematisch.

Bei der **nicht-myeloablative Stammzelltransplantation** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom
- und bei den autologen Transplantationen: solide Tumoren (Mamma-Ca).

Eine der häufigsten Todesursachen nach allogener Transplantation ist die **Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (englisch GvHD)**. Dabei kommt es zu einer Abstoßung des Organismus des Patienten durch das Spenderimmunsystem. Inzwischen existieren anerkannte Protokolle zur Vorbeugung und Behandlung von GvHD. Da diese Komplikation, besonders bei Transplantationen mit nicht-verwandten Spendern in vielen Fällen immer noch für tödliche Komplikationen oder schwere chronische Symptome verantwortlich ist, werden neuen Verfahren entwickelt. Ausgelöst wird die GvHD durch T-Zellen (eine Untergruppe von Immunzellen) im Spendertransplantat. Durch Entfernung der T-Zellen aus dem Transplantat, kann die Rate schwerer GvHD gesenkt werden, allerdings steigt dadurch die Gefahr der Transplantatabstoßung und die Rate von Leukämierückfällen. Man versucht zur Zeit durch aufwändige Verfahren der **in-vitro-Aufbereitung**, verschiedene Arten von Immunzellen aus dem Transplantat zu entfernen oder ihre Zahl auf eine bestimmte Konzentration einzugrenzen. Gleichzeitig werden Verfahren untersucht, die die Gabe von Spenderimmunzellen im Anschluss an eine allogene Transplantation vorsehen. Der Nutzen dieser neuen Verfahren kann noch nicht abschließend bewertet werden, so dass Verfahren der in-vitro-Aufbereitung ebenfalls an klinische Prüfprotokolle gebunden werden müssen, so lange ihr Nutzen nicht wissenschaftlich belegt wurde. Andernfalls würde durch in-vitro-Präparation von Stammzellpräparaten ein erheblicher Laboraufwand verursacht, ohne dass dies zu einer wissenschaftlich belegten Verbesserung der Versorgung beitragen würde.

Bei der **in-vitro-Aufbereitung** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)

Ein weiterer kritischer Punkt ist der Nutzen von **Mehrfachtransplantationen**. Zunehmend werden zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen mehrfache Stammzelltransplantationen eingesetzt. Dies betrifft entweder autologe Mehrfachtransplantationen oder Kombinationen von autologer und allogener Transplantation (**Hybridtransplantationen**). Bei der großen Mehrzahl der Behandlungen gibt es bislang aber keine Daten, die den Vorteil einer Mehrfachtransplantation im Vergleich zur einfachen Durchführung der Behandlung belegen, so dass auch diese Form der Stammzelltransplantation zunächst auf klinische Studien beschränkt bleiben sollte.

Bei den **Mehrfachtransplantationen** sind folgende Indikationen zu bewerten:

- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom

Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden

Der Nutzen der Stammzelltransplantation muß indikationsspezifisch, das heißt, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten und dem Krankheitsstadium bewertet werden. Bei einigen Erkrankungen stellt eine Stammzelltransplantation die einzige Möglichkeit der Heilung dar, z. B. bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die auf immunsuppressive Therapie nicht ansprechen oder bei Patienten mit akuter Leukämie in zweiter kompletter Remission. Bei anderen Indikationen konnte durch klinische Studien belegt werden, dass die Behandlungsergebnisse der Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie günstiger sind, z. B. bei Patienten mit Standardrisiko AML (akute myeloische Leukämie) und allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender im Alter bis zu 60 Jahren oder bei Patienten mit multiplen Myelom im Stadium II / III und autologer Stammzelltransplantation im Alter bis zu 65 Jahren. Bei wiederum anderen Indikationen ist der überlegene Nutzen der Stammzelltransplantation gegenüber anderen Methoden nicht belegt.

Häufigkeit der Erkrankung

Die in der Anlage aufgeführten Leukämien, Lymphome und soliden Tumoren treten mit unterschiedlicher Inzidenz auf. Die Behandlungsmethode „Stammzelltransplantation“ wird neben anderen Therapieverfahren bei diesen Erkrankungen eingesetzt. Der Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation weist für das Jahr 2002 1.116 Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation und 3.009 Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation aus.

Spontanverlauf

Wie unter dem Punkt „Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden“ dargestellt, existieren wissenschaftliche Erkenntnisse, die belegen, dass bei bestimmten bösartigen Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems durch Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann. Bei anderen Erkrankungen fehlen diese Nachweise.

Diagnostische und therapeutische Alternativen

Je nach Art der malignen Erkrankung besteht die therapeutische Alternative in konventionell dosierter Chemotherapie oder in einer immunsuppressiven Behandlung.

Ökonomische Relevanz

Kostenabschätzung für den einzelnen Patienten

Behandlungen mit Stammzelltransplantation werden die höchsten Krankenhausentgelte zugeordnet. Bei den bis Ende 2003 gültigen Fallpauschalen der Gruppe 11 betrug das Entgelt für allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandten Spendern bis zu € 185.000 (FP 11.01) und auch im DRG-System können sehr hohe Relativgewichte zugeordnet werden (DRG A04A „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, HLA-verschieden“: Relativgewicht nach G-DRG Version 2004: 31,258).

Kosten-/Nutzenabwägung

Behandlungen mit Blutstammzelltransplantation sind im Einzelfall mit sehr hohen Kosten verbunden. Dies zeigt sowohl die sehr hohe Bewertung der Fallpauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Gruppe 11, die bis 31.12.2003 gültig waren als auch die Bewertung der DRG-Pauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation seit 01.01.2004. Eine positive Kosten-/Nutzenabwägung kann sich deshalb nur bei solchen Fällen ergeben, bei denen wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse bestehen, dass durch Behandlung mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventionellen Behandlungsmethoden die Heilungschance signifikant erhöht werden kann oder die Überlebenszeit signifikant verlängert werden kann. Die Mehrkosten im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ergeben sich aufgrund der Kosten für die Transplantatbeschaffung und der höheren Nebenwirkungsrate bei myeloablativer Therapie. Bei allogenen Stammzelltransplantationsverfahren ergeben sich außerdem erhebliche zusätzliche Kosten zur Prophylaxe und Behandlung immunologischer Komplikationen (sogenannte Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung). Bei vergleichbarem medizinischen Nutzen muß deshalb entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot in jedem Fall auf konventionelle Behandlungsmethoden anstelle von Behandlungen mit Stammzelltransplantation verwiesen werden.

Antrag zur Beratung

Wir beantragen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, vordringlich zu bewerten, welche Behandlungen mit Stammzelltransplantation und aus Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten im Hinblick auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche

Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Wir beantragen aufgrund der höheren Kosten und der im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhten Behandlungsfrequenz 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?**

Das diesem Antrag beigefügte Gutachten des Kompetenz Centrum Onkologie kann als Basis für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
In Vertretung


Dr. med. Axel Meeßen

Anlagen

A-3.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 19. Mai 2016

AZ 213-21432-34
213-21432-63

vorab per Fax: 030 – 275838105

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. März 2016

- hier: **1. Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen**
2. Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 17. März 2016 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und über Maßnahmen der Qualitätssicherung werden nicht beanstandet.

Im Hinblick auf die in den Tragenden Gründen genannte Rechtsgrundlage für das Prüfrecht des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) nach § 3 Absatz 2 der o.g. Richtlinie über Maßnahmen der Qualitätssicherung weise ich darauf hin, dass § 275 Absatz 4 SGB V keine hinreichend tragfähige Grundlage bildet und insoweit vielmehr § 275a SGB V als Rechtsgrundlage herangezogen werden kann.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 8: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M 1

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Die Antrag auf Überprüfung verschiedener Methoden der Stammzelltransplantation gemäß § 137 c SGB V wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen (VdAK) und den Arbeiter-Ersatzkassen-Verband (AEV) gestellt. Am 17.08.2004 wurde der Antrag vom G-BA angenommen und das Beratungsverfahren eingeleitet.

Das Beratungsthema wurde im Bundesanzeiger Nr. 2004/214, Seite 22 729 vom 11.11.2004, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 12/2004, Seite 1049 und im Deutschen Ärzteblatt Jg. 101, Heft 47 vom 19.11.2004, Seite A3219 mit der Bitte um Stellungnahme anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens veröffentlicht.

Am 15.03.2005 beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des G-BA in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen.

Der Auftrag an das IQWiG zur Bewertung der Stammzelltransplantation umfasste für den Bereich der akuten Leukämien folgende Methoden:

- Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie
- Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)
- Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie (AML)
- Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL (refraktäres Rezidiv)
- Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML
- Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL
- Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei AML

Das IQWiG erstellte nach umfangreicher Bearbeitung der Fragestellung einen Abschlussbericht für die o. g. Methoden, der formal abzunehmen und ggf. inhaltlich zu kommentieren war. Die formale Abnahme erfolgte am 26.08.2008 (s. Kap. B-7.4).

Der vorliegende Bericht befasst sich mit der Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen gemäß § 137c SGB V. Die Bewertung weiterer der o. g. Methoden wird in diesem Bericht nicht dargestellt.

Die Bewertung der autologen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei AML und ALL wurde zunächst gleichzeitig mit der Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt. Auf Antrag vom GKV-Spitzenverband wurde am 19.03.2015 die Einstellung der Methodenbewertung gemäß 2. Kap. § 9a VerfO für die autologe Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL

und AML durch den G-BA beschlossen. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind unter folgendem Link einsehbar:

<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2221/> (Zugriff am: 10.04.2015)

Im hier vorliegenden Berichtsteil B erfolgt die sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen. Hierfür werden zunächst die medizinischen Grundlagen der ALL und AML insgesamt auf Basis der entsprechenden Ausführungen des IQWiG-Abschlussberichts beschrieben. Anschließend werden die Ergebnisse des IQWiG-Berichts inhaltlich wiedergegeben und kommentiert. Bedingt durch den längeren Verlauf der Beratung wurden drei Update-Recherchen durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht. Außerdem wurde am 03.07.2014 ein Expertengespräch unter Einbeziehung externer Sachverständiger durchgeführt. Auch die Ergebnisse aus den Update-Recherchen und dem Expertengespräch werden hier abgebildet. Darüber hinaus werden die beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen in diesem Berichtsteil ausgewertet. Abschließend erfolgt eine zusammenfassende, sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit auf Grundlage der vorliegenden Erkenntnisse.

Die sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung schließt sich im Berichtsteil C an.

B-2 Medizinische Grundlagen³

B-2.1 Akute Leukämien

Leukämien sind definiert als maligne Transformation hämatopoetischer oder lymphatischer Stammzellen mit Proliferation und Akkumulation neoplastischer Zellen. Abhängig von der Verlaufsform werden die Leukämien in akute und chronische Formen unterteilt. Die akuten Leukämien unterteilen sich wiederum in die ALL und die AML.

Die ALL gehört zu den relativ seltenen Neoplasien. Die Inzidenz liegt bei ca. 1 Fall auf 100 000 Personen pro Jahr, erreicht aber bei Kindern im Alter zwischen 2 und 10 Jahren sowie in der 8. Lebensdekade ein Inzidenzmaximum von 3-4 pro 100 000. Der ALL liegt eine maligne Veränderung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen zugrunde, die sich durch unkontrollierte Zellteilung und Ausschwemmung der unreifen Vorläuferzellen ins periphere Blut als hämatopoetische Insuffizienz manifestiert. Unbehandelt führt die ALL innerhalb weniger Monate nach Diagnosestellung zum Tod.

Basis der Behandlung ist eine Chemotherapie, die sich aus einer Induktions- und einer Konsolidierungstherapie und ggf. aus einer Erhaltungstherapie zusammensetzt. Dabei bestehen große Unterschiede in der Behandlung von Kindern und Erwachsenen sowohl in Bezug auf das Protokoll als auch auf die Prognose: Während bei Kindern Remissionsraten von weit über 90% und ein krankheitsfreies Überleben von 80% nach 5 Jahren erreicht werden, können bei Erwachsenen nur etwa 80% der Patienten in Remission gebracht werden und die Rate für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt bei 30-40%. Alternativ wird eine Stammzelltransplantation bei verschiedenen Patientengruppen in der Konsolidierungsphase durchgeführt (Abb. 1). Obwohl die Stammzelltransplantation als integraler Bestandteil der Behandlung angesehen wird, besteht noch weiterer Klärungsbedarf hinsichtlich des Zeitpunkts, der Modalitäten und der profitierenden Patientengruppen, so dass sie bisher nur bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder minimaler Resterkrankung eingesetzt wird. Bisher gilt die Transplantation nur für Patienten

³ Übernommen aus dem IQWiG Bericht (Kapitel 1 Hintergrund). Änderungen und Ergänzungen sind *kursiv* gekennzeichnet.

unter 55-65 Jahren als geeignet, so dass in der Regel ältere Patienten ausschließlich mit Chemotherapie behandelt werden. Es liegen Hinweise darauf vor, dass gerade diese Altersgruppe stark von neueren Entwicklungen wie hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern profitiert. Außerdem soll durch weitere Modifikationen der Transplantationsverfahren wie z. B. die dosisreduzierte Konditionierung (s. u.) die Transplantation auch anderen Patientengruppen angeboten werden können.

Bei der AML unterscheidet man grundsätzlich 2 Formen: die de-novo AML und die sekundäre AML, der beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom vorausgehen kann. Der AML liegt eine maligne Veränderung myeloischer Vorläuferzellen zugrunde, die – wie bei der ALL – eine funktionelle hämatopoetische Insuffizienz zur Folge hat. Die Inzidenz liegt im Durchschnitt bei 2-4 Fällen auf 100 000 Personen pro Jahr, wobei die Inzidenz ab dem 65. Lebensjahr ansteigt.

Ebenso wie bei der ALL beinhalten die Therapieempfehlungen eine Polychemotherapie, mit der Option einer Stammzelltransplantation (Abb. 1). Dabei weist die allogene Stammzelltransplantation den größten antileukämischen Effekt auf; die genauen Vorteile der allogenen oder autologen Stammzelltransplantation gegenüber der Chemotherapie wurden bisher jedoch noch nicht in großem Rahmen dargestellt. Die Europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) empfiehlt daher eine Transplantation nur für die Patienten, die nach heutigem Kenntnisstand am meisten davon profitieren: Patienten mit hohem oder mittlerem Risiko, im Rezidiv oder refraktäre Patienten. Eine Einteilung in die Hochrisikogruppe erfolgt je nach Studiengruppe nach folgenden Kriterien: hohe Leukozytenzahl, zytogenetische Aberrationen, prädisponierende hämatologische Erkrankung, spätes Erreichen einer Remission oder minimale Resterkrankung.

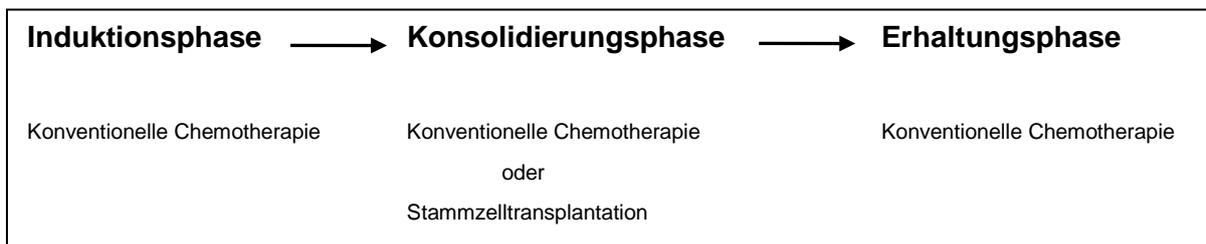


Abbildung 1: Einsatz der konventionellen Chemotherapie und Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL und AML

Wie bereits erwähnt, stellen sowohl die ALL als auch die AML kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern umfassen unterschiedliche Subgruppen, die auch prognostisch sehr heterogen sind. Für beide Erkrankungen sind neben den oben angegebenen Risikofaktoren das Alter und das Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bzw. die Dauer der ersten Remission für die Prognose relevant. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist in den ersten 2 Jahren nach der Initialbehandlung am höchsten. Früh auftretende Rezidive sind prognostisch ungünstiger. Der Prozentsatz primär refraktärer Patienten wird in aktuellen Übersichtsarbeiten mit 10-20% angegeben. Bei weiteren 10% sei ein therapierefraktärer Verlauf nach der ersten Remission zu verzeichnen.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor für den Patienten sind die Ergebnisse der modernen Labordiagnostik der akuten Leukämien. Neben der Klassifizierung der heterogenen Entitäten nach WHO-Kriterien dienen die molekularen Eigenschaften der malignen Zellen als Grundlage für eine Therapieentscheidung. Sowohl die Erkrankungen als auch ihre Behandlungen haben neben der akuten Lebensbedrohung einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Die Auswirkungen sind multidimensional auf verschiedenen Ebenen: auf physischer Ebene (insbesondere Fatigue, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit), auf psychischer Ebene (insbesondere Ängste, Depressionen) und auf sozialer Ebene (insbesondere Einschränkung bei der Wahrnehmung sozialer Rollenfunktionen, soziale Isolation).

B-2.2 Stammzellquellen

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat in den letzten 30 Jahren für die Therapie hämatoonkologischer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist heute integraler Bestandteil vieler Therapiekonzepte. Die wichtigste Quelle bei der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen war ursprünglich das Knochenmark. Zu diesem Zweck wurde dem Spender durch eine Beckenkammfunktion unter Allgemeinanästhesie Knochenmark entnommen. Die Knochenmarktransplantation wird heute zunehmend durch die periphere Stammzelltransplantation ersetzt.

Die Gewinnung peripherer Stammzellen erfolgt über die Stammzellapherese, d. h. die Stammzellen werden über einen Zellseparator aus dem peripheren Blut herausgefiltert. Das periphere Blut enthält jedoch hämatopoetische Stammzellen nur in geringer Konzentration, so dass zur Gewinnung einer ausreichenden Menge an Stammzellen mehrere Apheresen notwendig sein können. Die Mobilisierung aus dem Knochenmark wird durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren unterstützt. Eine autologe Spende erfolgt in der Regel nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie, die sich je nach Krankheitsbild unterschiedlich zusammensetzen kann. In den meisten bisherigen Studien wurde ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben bei gleichzeitig höherer Rate an chronischer GvHD (Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) nach allogener Transplantation mit peripheren Stammzellen gegenüber Knochenmarksstammzellen festgestellt. Dass die Bedeutung der Stammzellquelle noch nicht endgültig geklärt ist, zeigt eine Studie mit Kindern und Jugendlichen, in der ein Vorteil für die Knochenmarktransplantation im Hinblick auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben berichtet wurde.

Eine dritte Quelle für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen ist das Nabelschnurblut. Der Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle wird zurzeit noch kontrovers diskutiert, die Verwendung für die Stammzelltransplantation bei Erwachsenen scheint wegen der häufig nicht ausreichenden Stammzellzahl limitiert.

B-2.3 Stammzelltransplantation

Man unterscheidet die autologe und die allogene Stammzelltransplantation.

B-2.3.1 Autologe Stammzelltransplantation

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hochdosierte, in der Regel myeloablative Chemotherapie und/oder Strahlentherapie voraus, die sog. Konditionierungsphase. Die anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen.

B-2.3.2 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen Stammzelltransplantation erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier 2 Ziele verfolgt: die Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung, siehe Abschnitt 3.3.3.

Sowohl die akute als auch die chronische „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können. Die akute GvHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft Haut, Darm und Leber. Sie tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später auftretende Symptome als chronische GvHD bezeichnet werden. Obwohl bei 70 bis 80% der Patienten, bei denen sich in den ersten Wochen nach der Transplantation eine akute GvHD entwickelt, auch eine chronische Form beschrieben wird, ist der kausale Zusammenhang bisher unklar. Bei bis zu 35% der allogenen transplantierten Patienten tritt die chronische GvHD de-novo auf. Zur Prophylaxe der GvHD werden daher neben verschiedenen medikamentösen Verfahren sog. In-vitro-Aufbereitungsverfahren eingesetzt, mit denen es möglich ist, vor der Transplantation die T-Zell-Last im Stammzelltransplantat zu reduzieren, siehe Abschnitt 3.3.3.

Die allogene Transplantation setzt das Vorhandensein eines gesunden, geeigneten Stammzellspenders voraus. Humane Leukozytenantigene (HLA) steuern im Wesentlichen die Abstoßungsreaktion bei Transplantationen, und Differenzen zwischen Spender und Empfänger bestimmen das Ausmaß der GvHD. Das HLA-System setzt sich aus 2 strukturell ähnlichen Klassen zusammen, die sich durch einen ausgeprägten Polymorphismus auszeichnen. Mit Hilfe von niedrig- bzw. hochauflösenden Testungsverfahren wie z. B. der konventionellen Serologie, der Segregationsanalyse bei verwandten Spendern bzw. der Sequenzierung von HLA-Genorten werden die HLA-Übereinstimmungen bei Spender-Empfänger-Paaren bestimmt. Als HLA-kompatibel werden Spender-Empfänger-Paare bezeichnet, die bezüglich der transplantationsrelevanten HLA-Merkmale (A, B, DRB1, DQB1) übereinstimmen.

Zusätzlich zu diesen Haupthistokompatibilitätsantigenen spielt die Nichtübereinstimmung in Minor-Histokompatibilitätsantigenen bei der Abstoßung des Transplantats und bei der GvHD, aber auch bei der GvL (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt) eine Rolle.

B-2.3.3 Weiterentwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation

Sowohl die Verfahren der autologen als auch der allogenen Stammzelltransplantation wurden entsprechend dem Fortschritt der Supportivtherapie, aber auch der Entwicklung neuer Substanzen kontinuierlich weiterentwickelt. So reduzierte sich beispielsweise in den letzten Jahren die Zahl der Todesfälle durch Infektionen erheblich. Entsprechende Weiterentwicklungen sind ebenfalls bei chemotherapeutischen Verfahren zu berücksichtigen.

Beim Vergleich der Studien aus verschiedenen Jahren ist ferner zu berücksichtigen, dass sich die Indikationsstellung, das Verfahren der Spendersuche (u. a. HLA-Typisierung) und der zugrunde liegenden Risikoklassifikationen sowie die Art des Transplantates (Knochenmark bzw. peripheres Blut) geändert haben.

Solche entwicklungsbedingten Änderungen können die Ergebnisse eines Vergleichs zweier Verfahren erheblich beeinflussen und sollten bei der Beurteilung der Studienergebnisse aus verschiedenen Zeiträumen entsprechend berücksichtigt werden.

Im Folgenden sind die wesentlichen Eckpunkte der auch *im IQWiG-Abschlussbericht* untersuchten „Neuen Verfahren der Stammzelltransplantation“ dargestellt.

B-2.3.3.1 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation

Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation mit nicht-myeloablativer Konditionierung.

In der Literatur wie auch *im IQWiG-Abschlussbericht* werden unter dem Begriff „Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation ("Mini-Transplantation" nach Slavin und hiervon abgeleitete Protokolle) zusammengefasst. Alle diese Verfahren verfolgen einen ähnlichen therapeutischen Ansatz: Sie versuchen, den GvL-Effekt ohne die Nachteile einer primär myeloablativen Konditionierungstherapie zu nutzen. Aufgrund der geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken werden die nicht-myeloablativen Verfahren u. a. bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung nicht erfüllen.

Diese nicht-myeloablativen Konditionierungstherapien zeichnen sich durch folgende Merkmale aus:

- reversible Myelosuppression (in der Regel innerhalb von 28 Tagen);
- zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei einem Teil der Patienten Nachweis von Spender- und Empfängerzellen (Chimären);
- geringere Rate der nicht hämatologischen Toxizität.

Für eine erfolgreiche Transplantation muss bei einer nicht-myeloablativen Konditionierung die Zytotoxizität jedoch ausreichend sein, um eine potenziell bestehende Restaktivität maligner Zellen während des Engraftments ausreichend zu kontrollieren, bis der GvL-Effekt wirksam werden kann. Hierfür muss im Rahmen der Konditionierungstherapie auch gewährleistet sein, dass eine sofortige Abstoßung des Transplantats verhindert wird.

Die Transplantation der Spenderstammzellen kann durch immunologische Prozesse sekundär auch zu einer kompletten Zerstörung der Knochenmarkzellen des Empfängers (Myeloablation) führen. Die Verwendung des Begriffs „nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ ist daher umstritten, zumal auch in der Literatur die unterschiedlichen Begrifflichkeiten uneinheitlich verwendet werden.

Unabhängig von dieser Diskussion werden *im IQWiG-Abschlussbericht* alle allogenen Transplantationsverfahren, bei denen die Konditionierungstherapie nicht zu einer Myeloablation führt, der Formulierung des Auftrags durch den G-BA folgend als „nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ bezeichnet.

Auf Basis der bisherigen Erfahrungen definierten das „Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)“ und das „National Marrow Donor Program“ folgende Kriterien für Therapieschemata der nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie:

- Dosis der Ganzkörperbestrahlung ≤ 5 Gy
- Busulfan-Gesamtdosis ≤ 9 mg/kg
- Melphalan-Gesamtdosis ≤ 140 mg/m²
- Thiotepa-Gesamtdosis ≤ 10 mg/kg
- Einsatz eines Purinanalogs (Fludarabin, Cladribin oder Pentostatin)

Diese Kriterien des CIBMTR dienten bei dieser Fragestellung der Auswahl von Studien und der Zuordnung der Prüfintervention gemäß Berichtsplan.

B-2.3.3.2 In-vitro-Aufbereitung des Transplantats

Die GvHD stellt eine lebensbedrohliche Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation dar, die von T-Zellen im Spendertransplantat vermittelt wird. Als Prophylaxe dienen immunsuppressive Medikamente oder die in-vitro Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat. Grundsätzlich unterscheidet man bei den In-vitro-Aufbereitungsverfahren physikalische und immunologische bzw. kombinierte Methoden. Bei einigen Verfahren steht die Negativselektion von Lymphozyten, bei anderen die Positivselektion von Stammzellen im Vordergrund.

Bei den physikalischen Verfahren werden Stammzellen von Lymphozyten anhand ihrer unterschiedlichen Größe und/oder Dichte getrennt. Immunologische Verfahren beruhen auf der Erkennung von Oberflächenantigenen von Lymphozytenpopulationen durch spezifische Antikörper. Durch die komplementvermittelte Lyse der Zellen oder durch die Konjugation der Antikörper mit Immunotoxinen werden durch Antikörper gebundene Lymphozytenpopulationen entfernt, wobei die Spezifität der eingesetzten Antikörper das Spektrum der Subpopulationen bestimmt, die aus dem Transplantat depletiert werden. Man unterscheidet hier Antikörper mit enger (z. B. anti-CD8) bzw. weiter (z. B. anti-CD3) Spezifität. Bei dem kombinierten Verfahren der Positivselektion von Stammzellen werden Antikörper gegen das Oberflächenprotein CD34 eingesetzt, die mit verschiedenen immunologischen oder magnetischen Techniken an eine Matrix gebunden werden, aus der nicht gebundene Zellen durch physikalische Methoden entfernt werden. Weitere, weniger gebräuchliche Verfahren beruhen auf der Agglutination von T-Zellen mit Lektinen.

Die In-vitro-Aufbereitung bei der autologen Transplantation, auch als „purging“ bezeichnet, verfolgt das Ziel, maligne, klonogene Zellen aus dem Transplantat zu entfernen. Die eingesetzten Verfahren zur Aufbereitung sind, wie bei der allogenen Transplantation, die Positiv- bzw. Negativselektion von Zellen. Eines der am häufigsten eingesetzten Verfahren ist das chemotherapeutische „purging“. Die am häufigsten eingesetzten Agentien sind 4-Hydroperoxycyclophosphamid und Mafosfamid. Monoklonale Antikörper werden, wie bei der allogenen Transplantation, sowohl zur Negativ- als auch zur Positivselektion von Zellen verwendet.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-3.1 Relevante Studien aus dem IQWiG-Bericht

B-3.1.1 Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie

Vom IQWiG wurden im Abschlussbericht zwei randomisierte kontrollierte Studien in Bewertung einbezogen. In der Studie von Nimer et al. 1994 wurde die Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern untersucht, es erfolgte eine T-Zelldepletion mittels CD8-Antikörper, während in der Studie von Wagner et al. 2005 zwei unterschiedliche Verfahren (Elutriation und antikörper-/komplementvermittelte Lyse) zur T-Zelldepletion bei nicht-verwandten Spendern untersucht wurde. Die Kollektive unterschieden sich zusätzlich hinsichtlich der angewandten Konditionierungsprotokolle.

Die größte und vom IQWiG als qualitativ beste bewertete Studie (Wagner et al. 2005) war zudem hinsichtlich des Anteils von Transplantationen im Rezidiv ungleich zu Ungunsten der Intervention verteilt. Beide randomisierten Studien bezogen sich nicht ausschließlich auf erwachsene Patienten mit ALL, sondern umfassten verschiedene hämatologische Erkrankungen und auch Kinder. Die vom IQWiG extrahierten Daten beziehen sich dementsprechend auf Subgruppenauswertungen. Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien in Bezug auf die Subgruppe ALL bei Erwachsenen.

Tabelle 1: Vom IQWiG bewertete randomisierte Studien zur In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL (*allogene* Stammzelltransplantation)

Studie	N	GvHD		Überleben		Rezidiv	
		in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle
Wagner et al. 2005	37 18/29	<u>akut:</u> 22% (95%-KI 2-42) p-Wert n.a	<u>akut:</u> 25% (95%-KI 9-42)	<u>OS (6 Mo):</u> 11% (95%-KI 0-26) p-Wert n.a	<u>OS (6 Mo):</u> 27% (95%-KI 10-43)	<u>(3 yr):</u> 6% (95%-KI 0-17) p-Wert n.a	<u>(3 yr):</u> 14% (95%-KI 1-28)
		<u>chron.</u> 11% (95%-KI 0-27) p-Wert n.a	<u>chron.:</u> 32% (95%-KI 14-50)	<u>DFS (6 Mo):</u> 11% (95%-KI 0-26%) p Wert n.a	<u>DFS (6 Mo):</u> 27% (95%-KI 10-43%)	<u>TRM (3 yr):</u> 83% (95% KI: 64- 100) p-Wert n.a	<u>TRM (3 yr):</u> 58% (95% KI 39-77)
				<u>Infektionen:</u> 89% (95%-KI 72-100) p-Wert n.a	<u>Infektionen:</u> 86% (95%-KI 76-96)		
Nimer et al. 1994	8 4/4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	50% p-Wert n.a Zeitpunkt unklar	0%

In die Nutzenbewertung des IQWiG wurde außerdem eine nicht-randomisierte, retrospektive Studie mit historischer Kontrollgruppe einbezogen. In der Arbeit von Atkinson et al. 1988 wurde das Transplantat HLA-identischer Geschwisterspender mittels CD2- bzw. einer Kombination aus CD2- und CD8-Antikörpern in-vitro aufbereitet. Es ergab sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Gruppen, da bei den einzelnen Krankheitsbildern (in der Studie waren Patienten mit diversen hämatologischen Malignomen eingeschlossen) Ungleichverteilungen in Bezug auf Alter und andere ungünstige Faktoren zu beobachten waren. Tabelle 2 zeigt die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die Subgruppe ALL bei Erwachsenen.

Tabelle 2: Vom IQWiG bewertete nicht-randomisierte Studien zur In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL (allogene Stammzelltransplantation)

Studie	N	GvHD		Überleben		Rezidiv	
		in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle
Atkinson 1988	16 6/10	<u>akut:</u> <i>Grad III:</i> 0% <i>Tod/Grad IV</i> 17% p-Wert n.a <u>chron.</u> 0% p-Wert n.a	<u>akut:</u> <i>Grad III:</i> 10% <i>Tod/Grad IV</i> 20% <u>chron.</u> 30%	<u>OS:</u> 33% p-Wert n.a, Zeitpunkt unklar Median 15 Monate P=0,515 <u>DFS:</u> 33% p- Wert n.a, Zeitpunkt unklar Median 7 Monate p=0,559	<u>OS:</u> 50% <u>Median > 25 Monate</u> <u>DFS:</u> 40% Median 18 Monate	50% p-Wert n.a, Zeitpunkt unklar	33%

Ergänzend wurden dem IQWiG auf Anfrage Daten ab 1998 aus dem EBMT-Register zu Verfügung gestellt. Die Registerdaten betrafen 495 Transplantationen mit verwandtem-(MRD) bzw. nicht-verwandte Spender (MUD). Bei 75 % der Fälle wurde ein T-Zelldepletion mit Negativselektion (keine nähere Beschreibung des Verfahrens), ansonsten eine Anreicherung mit Positivselektion mittels CD34-Antikörper durchgeführt. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 51,5 % (95 %-KI 44,8-70,8 %). Diese Daten werden im IQWiG-Bericht zur Orientierung genannt. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass die Vergleichbarkeit mit den in die Studien eingeschlossenen Patienten aufgrund fehlender Angaben zu relevanten Patientencharakteristika nicht gegeben ist. Eine Einbeziehung in die Nutzenbewertung fand nicht statt.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht.

B-3.1.2 Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie

Vom IQWiG wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen. In der Studie von Nimer et al 1994 wurden HLA-identische Geschwisterspender untersucht, es erfolgte eine T-Zelldepletion mittels CD8-Antikörper, während in der Studie von Wagner et al. 2005 zwei unterschiedliche Verfahren (Elutriation und antikörper-/komplementvermittelte Lyse) zur T-Zell-Depletion bei nicht-verwandten Spendern untersucht wurden. Die untersuchten Kollektive unterschieden sich zusätzlich hinsichtlich der Konditionierungsprotokolle. Beide randomisierten Studien bezogen sich nicht ausschließlich auf erwachsene Patienten mit AML, sondern umfassten verschiedene hämatologische Erkrankungen und auch Kinder. Die vom IQWiG extrahierten Daten beziehen sich dementsprechend auf Subgruppenauswertungen. Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien in Bezug auf die Subgruppe AML bei Erwachsenen.

Tabelle 3: Vom IQWiG bewertete randomisierte Studien zur In-vitro-Aufbereitung bei AML (allogene Stammzelltransplantation)

Studie	N	TRM		DFS		Rezidiv		Überleben	
		in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle
Nimer 1994	15 7/8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0%	0%	k.A.	k.A.
Wagner 2005	75 40/35	45% (95% KI: 29-61, p-Wert nicht angegeben)	46% (95% KI 28-63)	22% (95%-KI 9-35) p-Wert n.a.	23% (95%-KI 9-37)	33% (95%-KI 18-43) p-Wert n.a.	30% (95%-KI 14-47)	<u>OS</u> (6 mo): 24% (95%-KI 11-38) p-Wert n.a.	<u>OS</u> (6 mo): 23% (95%-KI 9-37) <u>DFS</u> (6 Mo): 22% (95%-KI 9-35) p-Wert n.a.

Tabelle 3: Fortsetzung

Studie	aGvHD		cGvHD		Infektionen	
	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle
Nimer 1994	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Wagner 2005	8% (95%-KI 1-16) p-Wert n.a.	39% (95%-KI 22-57)	30% (95%-KI 15-45) p-Wert n.a.	27% (95%-KI 11-43)	90% (95%-KI 80-100) p-Wert n.a.	79% (95%-KI 64-94)

In die Nutzenbewertung des IQWiG wurden außerdem 5 nicht-randomisierte Studien einbezogen. In diesen Arbeiten wurden Transplantationen mit HLA-kompatiblen Geschwisterspendern untersucht (bis auf je einen Patienten in der in-vitro und der Kontrollgruppe bei Schiller). Hinsichtlich der Methodik der T-Zell-Aufbereitung unterschieden sich die Arbeiten. Bei Atkinson et al. 1988 wurde eine T-Zelldepletion mittels CD2- bzw. einer Kombination aus CD2- und CD8-Antikörpern durchgeführt, bei Hale et al. 1998 wurde der Antikörper Campath-1M verwendet. Bei Martinez et al. 1999 und Urbano-Ispizua et al. 2001 wurden CD34-positive Zellen von HLA-identischen Geschwisterspendern angereichert, während bei Schiller et al. 1992 eine T-Zelldepletion mit unterschiedlichen Antikörpern durchgeführt wurde (pan-TZD und CD8-spezifisch).

Auch bei den nicht-randomisierten Studien ergab sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Gruppen, da in den Studien Patienten mit diversen hämatologischen Malignomen eingeschlossen waren und bei den einzelnen Krankheitsbildern Ungleichverteilungen in Bezug auf Alter und andere ungünstige Faktoren zu beobachten waren (Atkinson et al 1988),

sich in der Kontrollgruppe Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium (CR2 oder im Rezidiv transplantiert) befanden (Martinez et al. 1999) oder die Konditionierungsprotokolle zwischen den Studienarmen unterschiedlich waren. Tabelle 2 zeigt die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien in Bezug auf die Subgruppe AML bei Erwachsenen.

Tabelle 4: Vom IQWiG bewertete nicht-randomisierte Studien zur In-vitro-Aufbereitung bei AML (allogene Stammzelltransplantation)

Studie	N	Überleben		DFS		Rezidiv		TRM	
		in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	in-vitro	Kontrolle	Kontrolle
Atkinson 1988	19 6/13	<u>Median</u> 10 mo p=0,721	<u>Median</u> 19 mo	33% Zeitpunkt unklar, kein p- Wert angegeben Median 8 mo p=0,710	38% Median 15 mo	50% p-Wert n.a. Zeitpunkt unklar	8%	k.A.	k.A.
Hale 1998	509 50 / 459	<u>5-Jahre</u> <u>35 %</u> (95%-KI 22-49) p-Wert n.a.	<u>5-Jahre</u> <u>58 %</u> (95%-KI 53-62)	<u>5-Jahre</u> <u>33 %</u> (95%-KI 21-47) p-Wert n.a.	<u>5-Jahre</u> <u>52 %</u> (95%-KI 47-57)	22% (95%-KI 9-38), p- Wert n.a.	29% (95%-KI 24-35)	58% (95%-KI 43- 72),p- Wert n.a.	26% (95%-KI 22-31)
Martinez 1999	15 9 / 6	a	a	100%	100%	0%	0%	k.A.	k.A.
Urbano Ispizua 2001	58 29 / 29	k.A.	k.A.*	65% p=0,05	43%	21% p=0,5	30%	20% p=0,08	38%
Schiller 1992	27 10 / 17	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	20% p-Wert n.a., Zeitpunkt unklar	12%	k.A.	k.A.

^a kein Todesfall in der Zeit des Follow-Up

Tabelle 4: Fortsetzung

Studie	Schwere aGvHD		cGvHD		Infektionen	
	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle	in-vitro	Kontrolle
Atkinson 1988	0% p-Wert n.a.	31%	17% p-Wert na.a	15%	17% p-Wert n.a.	23%
Hale 1998	20% <i>tödlich:</i> 4% p-Wert n.a.	35% <i>tödlich:</i> 8%	21% p-Wert n.a.	36%	16% p-Wert na.a	6%
Martinez 1999	k.A.	k.A.	0% p-Wert n.a.	33%	k.A.	k.A.
Urbano Ispizua 2001	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schiller 1992	10% p-Wert n.a.	44%	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

^a kein Todesfall in der Zeit des Follow-Up

Ergänzend wurden dem IQWiG auf Anfrage Daten ab 1998 aus dem EBMT-Register zu Verfügung gestellt. Die Registerdaten betrafen 806 Transplantationen mit verwandtem- (MRD) bzw. nicht-verwandte Spender (MUD). In 78% der Fälle wurde ein T-Zelldepletion mit Negativselektion (keine nähere Beschreibung des Verfahrens), ansonsten eine Anreicherung mit Positivselektion mittels CD34-Antikörper durchgeführt. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 52,6% (95%-KI 47,3-57,7%).

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner der vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht.

B-3.2 Zusammenfassende Bewertung des IQWiG

In seiner Zusammenfassung schreibt das IQWiG (Seite 177ff des IQWiG-Berichts, Unterstreichung ergänzt):

„Zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung bei ALL“ wurden 2 randomisierte (Nimer 1994, Wagner 2005) und 1 nicht randomisierte Studie (Atkinson 1988) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In allen Studien erfolgte zur In-vitro-Aufbereitung des Transplantats eine T-Zell-Depletion.

Das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben wurden in einer randomisierten (Wagner 2005) und in der nicht randomisierten Studie für Patienten mit ALL getrennt ausgewertet. Es bestand hier in beiden Studien ein statistisch nicht signifikanter Nachteil für Patienten in der Gruppe mit In-vitro-Aufbereitung.

Rezidive waren in den beiden Studien mit besonders wenigen Patienten (Nimer 1994, Atkinson 1988: ≤10 Patienten) häufiger in der Gruppe mit In-vitro-Aufbereitung. Die geringere Rezidivrate bei Wagner 2005 in der Prüflnterventionsgruppe muss im Zusammenhang mit der in dieser Gruppe höheren therapiebedingten Mortalität beurteilt werden. Andererseits ist auch diese erhöhte therapiebedingte Mortalität in der Gruppe mit In-vitro-Aufbereitung bei Wagner 2005 aufgrund einer nur bedingt gegebenen Vergleichbarkeit der Gruppen in den Basischarakteristika nur eingeschränkt interpretierbar. In den beiden anderen Studien wurde dieses Zielkriterium nicht ausgewertet.

Eine schwerwiegende akute GvHD trat in den Studien von Wagner 2005 und Atkinson 2005 fast gleich häufig auf, während die chronische GvHD in der Prüfgruppe seltener war. In Bezug auf die chronische GvHD wie auf die Rezidive ist bei Wagner 2005 die hohe transplantationsassoziierte Mortalität als konkurrierendes Risiko zu beachten.

Schwere bzw. tödliche Infektionen wurden in den beiden Studien durch die T-Zell-Depletion nicht wesentlich beeinflusst. Andere Komplikationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den betrachteten Studien nicht ausgewertet.

Die äußerst geringen Patientenzahlen in den hier betrachteten Studien lassen zusammengefasst keine belastbaren Aussagen zu.

[...]

Zur Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung bei AML“ wurden 2 randomisierte und 5 nicht randomisierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (die beiden randomisierten und eine nicht randomisierte Studie [Atkinson 1988] konnten auch für die Bewertung bei der Indikation ALL herangezogen werden). Bis auf eine Registerauswertung mit 50 Patienten in der Gruppe mit In-vitro-Aufbereitung und 459 Patienten im Kontrollarm wiesen die Studien auch für die AML nur geringe Patientenzahlen auf.

2 nicht randomisierte Studien verwendeten zur In-vitro-Aufbereitung eine Selektion CD34-positiver Stammzellen aus dem Spendertransplantat (CD34-Selektion). In den anderen Studien wurde die T-Zell-Depletion durchgeführt.

4 Studien (davon eine randomisiert) konnten für das Gesamtüberleben ausgewertet werden. Während sich die T-Zell-Depletion in der Registerstudie (Hale 1998) nachteilig auf das Gesamtüberleben auswirkte, war in der randomisierten Studie (Wagner 2005) kein Unterschied beim 6-Monats-Überleben zu beobachten. Auch bei den beiden anderen nicht randomisierten Studien, mit allerdings sehr geringer Fallzahl (Atkinson 1988, Martinez 1999), war kein Unterschied erkennbar.

5 Studien berichteten über das krankheitsfreie Überleben. 2 nicht randomisierte Studien zeigten gegensätzliche Effekte mit einem statistisch signifikanten Vorteil der CD34-Selektion (Urbano-Ispizua 2001) bzw. einem Nachteil der T-Zell-Depletion (Hale 1998). Die randomisierte Studie ließ keinen Unterschied erkennen, genauso wenig wie die 2 anderen nicht randomisierten Studien mit sehr geringen Fallzahlen.

Insgesamt kann also weder für das Gesamt- noch für das krankheitsfreie Überleben ein eindeutiger Hinweis auf einen Vorteil der In-vitro-Aufbereitung festgestellt werden.

Alle 7 Studien wurden für Rezidive nach In-vitro-Aufbereitung ausgewertet, wobei in 4 Studien (davon eine randomisiert [Nimer 1994]) aufgrund geringer Patientenzahlen die Aussagekraft eingeschränkt ist. In den übrigen Studien war nach der T-Zell-Depletion entweder kein Unterschied in der Rezidivrate aufgetreten (Wagner 2005) oder es zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Patienten nach In-vitro-Aufbereitung des Spendertransplantats (Hale 1998, Urbano-Ispizua 2001).

Die transplantationsassoziierte Mortalität wurde in 3 Studien ausgewertet. Auch hier wiesen die Ergebnisse in unterschiedliche Richtungen: T-Zell-Depletion als statistisch signifikanter Nachteil bei Hale 1998, als nicht statistisch signifikanter Vorteil nach CD34-Selektion (Urbano-Ispizua 2001) und kein Unterschied nach T-Zell-Depletion bei der randomisierten Studie von Wagner 2005.

In allen 4 dafür ausgewerteten Studien (davon eine randomisiert) reduzierte die T-Zell-Depletion die Rate der schwerwiegenden akuten GvHD. Im Falle der randomisierten Studie (Wagner 2005) war dies statistisch signifikant. Die chronische GvHD war in den Studien von Atkinson 1988 und Wagner 2005 in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig, in allen anderen nicht randomisierten Studien trat sie seltener in der TZD-Gruppe auf als in der

Vergleichsgruppe. In 2 der nicht randomisierten Studien wurden weniger als 10 Patienten in der Gruppe mit In-vitro-Aufbereitung untersucht.

Infektionen traten in 2 von 3 dafür ausgewerteten Studien (davon eine randomisiert) nach T-Zell-Depletion etwas häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Es wurde jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

Andere Komplikationen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den betrachteten Studien nicht ausgewertet.

Insgesamt lassen die Studien für die patientenrelevanten Therapieziele keinen Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil der In-vitro-Aufbereitung bei der AML erkennen. Auch diese Studien waren nicht erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsprüfung geplant, so dass auch keine Gleichwertigkeit der Therapieverfahren daraus abgeleitet werden kann.“

In seinem Fazit schreibt das IQWiG (Seite 212):

„Belege eines Zusatznutzens ergaben sich weder für ALL- noch für AML-Patienten und ihre Untergruppen für die folgenden Subformen bzw. Modifikationen der Stammzelltransplantation: [...] In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei allogener oder autologer Stammzelltransplantation (im Vergleich zur Transplantation ohne Aufbereitung des Transplantats). [...] Aus der Tatsache, dass sich kein Beleg eines Zusatznutzens für diese Formen der Stammzelltransplantation ergab, lässt sich jedoch nicht auf die Äquivalenz dieser Verfahren zu den untersuchten Kontrollinterventionen schließen, da keine der identifizierten Studien erkennbar als Äquivalenz- oder Unterlegenheitsstudie geplant war und die Daten in dieser Hinsicht auch nicht so interpretiert werden können.“

B-3.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung der insgesamt vorliegenden Evidenz

Vorbemerkung:

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt in der „Hauptrecherche“ Arbeiten bis Dezember 2006 und in der spezifischen Recherche bzgl. „In-vitro“ Arbeiten anscheinend bis November 2005. Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherche wurden im Beratungsverlauf drei Update-Recherchen durchgeführt um zum Zeitpunkt der Beschlussfassung sicherzustellen, dass die Bewertung auf Grundlage des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt. Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherchen in Anlehnung an die vom IQWiG verwendete Suchstrategie für den Zeitraum von November 2005 bis September 2008 (1. Update-Recherche), von Oktober 2008 bis Juli 2011 (2. Update-Recherche) und von August 2011 bis Juni 2014 (3. Update-Recherche) durch. Die Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherchen sind in Kapitel B-7.5 dokumentiert und fließen hier in die inhaltliche Bewertung der Studienlage mit ein.

Auch wenn die AML und ALL im klinischen Krankheitsverlauf unterschiedliche Rezidiv- und GvL-Raten aufweisen, gibt es bezüglich der Inzidenz und Schwere der GvHDs keine Unterschiede. Daher erscheint es aus klinischer Sicht nicht erforderlich und anhand der Datenlage auch nicht möglich, die Bewertung des In-vitro-Verfahrens bei allogener Stammzelltransplantation für ALL und AML getrennt vorzunehmen. Die Ergebnisse werden mit hoher Sicherheit als übertragbar eingestuft und der Fokus der vorliegenden Bewertung vor allem auf die Vor- und Nachteile der Verfahrenstechnik der In-vitro-Aufbereitung bei allogener Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien gelegt.

B-3.3.1 Inhaltliche Bewertung auf Grundlage des IQWiG-Berichts und unter Berücksichtigung der Update-Recherchen

Bei einer allogenen Stammzelltransplantation wird zusammen mit dem Stammzelltransplantat das gesamte Immunsystem des Spenders übertragen, welches die patienteneigenen Immunzellen ersetzt. Im Transplantat sind auch ausdifferenzierte, immunkompetente T-Zellen enthalten. Diese T-Zellen des Spenders können häufig ein Nachwachsen der Leukämie- bzw. Tumorzellen des Patienten verhindern und damit die Rückfallrate senken (englisch Graft versus Leukemia effect, GvL)). Leider verursachen sie häufig auch eine Abstoßungsreaktion des Organismus des Patienten 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. Die Wahrscheinlichkeit eine GvHD zu entwickeln ist von mehreren Faktoren abhängig. Die drei wichtigsten sind:

1. Der Grad an Übereinstimmung in bestimmten immunologisch relevanten Zellmerkmalen zwischen Spender und Empfänger. Diese Merkmale werden auch als humane Leukozytenantigene (HLA) oder Proteine des Major Histocompatibility Complex (MHC) bezeichnet. Je größer das „Mismatch“, je mehr also genetische Unterschiede zwischen Spender und Empfänger vorliegen, desto größer ist das GvHD-Risiko. Bei vollständig übereinstimmenden HLA-Merkmalen spricht man von einem HLA-identischen Spender, bei weitgehender Übereinstimmung von einem HLA-kompatiblen oder HLA-angepassten Spender.
2. Auch bei vollständiger HLA-Identität besteht bei nicht verwandten Spendern ein höheres GvHD-Risiko als bei verwandten Spendern. Durch die Möglichkeit der hoch auflösenden HLA-Typisierung ist diese Differenz aber kleiner geworden.
3. Die Konstellation weibliche Spenderin und männlicher Patient ist mit einem signifikant höheren GvHD-Risiko verbunden als alle anderen Geschlechtskombinationen von Spender und Empfänger.

Ob und bei welchen Spender-Empfänger-Konstellationen die In-vitro-Aufbereitung eine Alternative oder Ergänzung zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe darstellt, ist angesichts der Ergebnisse des IQWiG-Berichts und der drei Update Recherchen nicht eindeutig zu beantworten. Es sind in den letzten ca. 20 bis 30 Jahren zahlreiche verschiedene Aufbereitungsmethoden entwickelt worden, bei denen die Anzahl der entfernten T-Zellen und die Art der entfernten T-Zellen stark variieren. Derzeit finden insbesondere Anreicherungen von hämatopoetischen Stammzellen über CD34-Antikörper oder Entfernung von T-Zellen über CD3/CD19 Antikörper Anwendung. Darüber hinaus kommen auch in-vitro Verfahren mit Antikörpern gegen alpha/beta Antigene von T-Zellrezeptoren zur Anwendung. Allen Verfahren ist gemeinsam, dass in der letztlich transplantierten Stammzellzubereitung die ausgereiften T-Zellen „abgereichert“, also depletiert sind. Im Folgenden wird daher der Begriff „T-Zell-Depletion“ (TZD) als Synonym für „In-vitro-Aufbereitung“ verwendet, auch wenn einige der zugrunde liegenden Methoden streng genommen durch Anreicherung der Stammzellen funktionieren. Das Ergebnis ist jedoch dasselbe: die Anzahl der T-Zellen im Transplantat wird reduziert.

Auf Grundlage der Auswertungen des IQWiG-Berichts sowie der Ergebnisse der drei durchgeführten Update-Recherchen kommt der G-BA zu folgender Einschätzung:

Während die frühe therapieassoziierte Mortalität (TRM) durch die Frequenz schwerer akuter GvHD entscheidend beeinflusst wird, ist für die langfristige Lebensqualität und TRM nach allogener Stammzelltransplantation das Auftreten einer chronischen GvHD - besonders in der ausgeprägten Form („extensive disease“) entscheidend. Welchen Stellenwert eine In-vitro-Aufbereitung im Vergleich zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe hat, ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt und sowohl von der gewählten Depletionsmethode als auch vom

Spendertyp des Transplantats abhängig. Die Daten der einzigen bisher vorliegenden randomisierten Studie weisen in einigen Punkten auf eine Unterlegenheit der geprüften Depletionsmethode hin (z. B. mehr Transplantatabstoßungen, höheres Rückfallrisiko, mehr Infektionen). Allerdings gibt es in dieser Studie keinen reinen TZD-Arm (wird kombiniert mit Cyclosporin A und gegen Cyclosporin + Methotrexat (MTX) geprüft) und die untersuchte Form der In-vitro-Aufbereitung ist veraltet und findet in der Versorgung so gut wie keine Anwendung mehr. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die derzeit angewendeten Depletionsmethoden ist damit nicht gegeben. Auch fehlt jeweils eine entitätendifferenzierte Auswertung (eingeschlossen wurden Patienten mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen), so dass die Aussagekraft der Publikationen bezüglich akuter Leukämien limitiert ist 4 5.

Es ist aber festzustellen, dass gegenwärtig verschiedenste Verfahren der GvHD-Prophylaxe (mehrere medikamentöse Verfahren und verschiedene Methoden der In-vitro-Aufbereitung) in klinischen Prüfungen untersucht werden. Kompliziert wird die Bewertung zusätzlich dadurch, dass Protokolle mit In-vitro TZD zusätzlich ein „T-Cell add back“ vorsehen, um die Regeneration des Immunsystems zu beschleunigen, so dass die Vielfalt der untersuchten Methoden – immer ohne Vergleich zu einem Standardarm ohne TZD – in ihrem Stellenwert nicht zu bewerten ist und Rückschlüsse für die Versorgung nicht möglich sind. In die Transplantationsstudien wurden häufig Patienten mit unterschiedlichen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen, so dass die Ergebnisse möglicherweise nicht ohne weiteres auf die Situation bei akuten Leukämien übertragbar sind. Eine Auflistung der derzeit laufenden Studien sowie eine kurze Charakterisierung und Bewertung findet sich im Abschnitt B-3.4 dieser ZD.

Im Folgenden wird der potenzielle Nutzen der TZD bei allogener Stammzelltransplantation in drei Behandlungssituationen dargestellt:

- a) TZD bei allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Familienspender
- b) TZD bei allogener Stammzelltransplantation mit HLA-kompatiblen nicht verwandten Spender
- c) TZD bei allogener Stammzelltransplantation mit haploidentischem Spender.

Bei dem Verfahren der allogenen Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut handelt es sich um ein noch seltener angewandtes Verfahren, welches ebenfalls primär zur Behandlung von Kindern entwickelt wurde. Diese Transplantationsmethode ist nicht Gegenstand der vom G-BA vorgenommenen Methodenbewertung.

a) TZD bei allogener Transplantation mit HLA-identischem Familienspender

Standard in der GvHD-Prophylaxe bei Stammzelltransplantationen mit verwandtem, HLA-identischem Spender ist die Gabe von Kurzkurs-MTX oder MMF plus Cyclosporin A oder Tacrolimus. Dennoch entwickelt sich auch bei dieser optimalen Spender-Empfänger-Konstellation häufig eine GvHD, sodass aktuell nach Alternativen der GvHD-Prophylaxe geforscht wird.

⁴ Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA, et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005; 106(9): 3308-3313.

⁵ Wagner JE, Thompson JS, Carter SL et al. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multicentre, randomised phase II-III trial. *Lancet* 2005; 366(9487): 733-741.

➤ IQWiG-Bericht

Folgende Studien zur TZD bei HLA-identischem Familienspender wurden ausgewertet:

In der vom IQWiG ausgewerteten Studie von Nimer et al. (1994) wurden insgesamt 8 Patienten mit HLA-identischen Geschwisterspendern eingeschlossen. Die erheblichen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens eines Rezidivs von 50 % in der Gruppe mit T-Zelldepletion versus 0 % in der Kontrollgruppe (ohne Angabe eines Signifikanzniveaus) müssen vor dem Hintergrund der geringen Fallzahl betrachtet werden. In dieser Studie wurden keine Aussagen zur GvHD, dem Gesamtüberleben bzw. krankheitsfreiem Überleben oder der therapieassoziierten Mortalität bzw. der Rate an Infektionen getroffen.⁶

Bei der vom IQWiG ebenfalls ausgewerteten Studie von Atkinson et al. handelt es sich um eine Arbeit aus dem Jahre 1988, welche aufgrund der dynamischen Entwicklung der Therapieverfahren eher schlecht geeignet ist, zum Erkenntnisgewinn beizutragen. Es wurden 16 Patienten mit ALL untersucht, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender erhielten. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf das Überleben (insgesamt und krankheitsfrei), die akute und chronische GvHD und die Rezidivrate.⁷

Die geringen Patientenzahlen der beiden genannten Studien erschweren eine Bewertung, zudem wurden hier Verfahren der In-vitro-Aufbereitung untersucht, die aufgrund methodischer Weiterentwicklungen verlassen wurden. Daher erscheint bei der Bewertung der in-vitro Verfahren bei Patienten mit ALL ein Rückgriff auch auf die Ergebnisse weiterer Studien und Registerdaten geboten. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die Übertragung der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext (externe Validität) und die Notwendigkeiten des Abwägungsprozesses des G-BA.

➤ 1. Update-Recherche

Jakubowski et al (2007) untersuchte in einer nicht-kontrollierten Studie 52 Patienten mit hämatologischen Malignomen (darunter n=15 Pat. mit ALL), die eine Stammzelltransplantation mit einem CD34-angereicherten Transplantat eines HLA-identischen Familienspenders erhielten. Trotz des Fehlens einer weiteren medikamentösen GvHD-Prophylaxe (weder Kurzkurs-MTX plus Ciclosporin A noch ATG) kam es bei allen Patienten zu einem Engraftment und zu einem krankheitsfreien Überleben von 61 % nach 3 Jahren. Es fanden sich niedrige Raten einer akuten und chronischen GvHD (8 % bzw. 9 %). Die Autoren folgern, dass durch eine CD34-Selektion auf eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe (Standard bei allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Familienspendern ist Kurzkurs-MTX plus Ciclosporin A) verzichtet werden kann.⁸

⁶ Nimer SD, Giorgi J, Gajewski JL et al. Selective depletion of CD8+ cells for prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. A randomized controlled trial. *Transplantation* 1994; 57(1): 82-87.

⁷ Atkinson K, Biggs J, Dodds A et al. High incidence of early leukemic relapse in patients given cyclosporin and T cell depleted HLA-identical sibling marrow transplants for acute leukemia in first remission. *Aust N Z J Med* 1988; 18(4): 587-593.

⁸ Jakubowski AA, Small TN, Young JW et al. T cell depleted stem-cell transplantation for adults with hematologic malignancies: sustained engraftment of HLA-matched related donor grafts without the use of antithymocyte globulin. *Blood*. 2007;110(13):4552-9.

➤ 2. Update-Recherche

In einer Arbeit von *Devine et al (2011)*⁹ wurde der Transplantationserfolg bei 43 Patienten mit AML nach Versorgung mit einem Transplantat von einem HLA-identischen Geschwisterspender und TZD mittels CD34-Depletion ausgewertet. Laut Autoren führt diese Form der In-vitro-Aufbereitung zu niedrigen Rezidivraten bei Patienten und Patientinnen, die vor der Transplantation in CR1 waren, ohne dass die Inzidenz einer chronischen GvHD erhöht wäre.

Die Publikation von *Pasquini et al. (2012)*¹⁰ wurde im Rahmen der zweiten Updaterecherche ausgewertet. In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse zweier unabhängig durchgeführter multizentrischer Studien mit prospektivem Einschluss von AML-Patienten verglichen, die mit einem Transplantat eines HLA-identischen Geschwisterspenders nach Erreichen einer klinischen Remission versorgt worden waren. In die eine Studie wurden 84 Patienten eingeschlossen, die nach der Transplantation eine konventionelle medikamentöse GvHD-Prophylaxe erhielten. In der anderen Studie erhielten insgesamt 44 Patienten ein CD34-depletiertes Transplantat und ATG in reduzierter Dosis in der Konditionierung. Die TZD war assoziiert mit einem höheren GvHD-freien-Überleben zum Zweijahreszeitpunkt. Laut Einschätzung der Autoren könnte eine möglichst vollständige in-vitro TZD mittels CD 34 Selektion die GvHD-Inzidenz mindern, ohne gleichzeitig eine höhere Rate an Rezidiven oder eine Minderung des krankheitsfreien Überlebens bei AML Patienten in CR nach allogener Geschwisterspende hervorzurufen. Die Autoren schlussfolgern, dass weitere klinische Forschung notwendig sei, um zu definieren, bei welchen Patientinnen und Patienten TZD angewandt werden sollte. Zwar wurden in diese Studie ausschließlich AML-Patienten eingeschlossen, eine Übertragbarkeit der Aussagen auf die Situation bei ALL erscheint jedoch möglich. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie erteilte die US-Gesundheitsbehörde FDA eine Zulassung (Humanitarian Device Exemption, HDE) des Clinimacs Anti CD34-Systems für die Verwendung als GvHD-Prophylaxe in der Indikation AML in erster Remission und bei der Verwendung von Transplantaten von HLA-identischem Geschwisterspendern¹¹.

➤ 3. Update-Recherche

Im Rahmen der dritten Update-Recherche wurden zwei Registerstudien zur GvHD-Prophylaxe mit ATG identifiziert:

In einer retrospektiven EBMT-Registerauswertung wurde von *Baron et al.*¹² bei 1250 Patienten mit AML in erster klinischer Remission und HLA-identischem Geschwisterspender der Stellenwert von ATG oder Alemtuzumab im Vergleich zur ausschließlichen Gabe von klassischen Immunsuppressiva (MTX, Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil) untersucht. Es zeigte sich, dass sowohl ATG als auch Alemtuzumab bei dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen das GvHD-Risiko besser als die bekannten Immunsuppressiva

⁹ Devine SM, Carter S, Soiffer RJ, et al. Low risk of chronic graft-versus-host disease and relapse associated with T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first remission: re-sults of the blood and marrow transplant clinical trials network protocol 0303. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011, 17(9):1343-1351.

¹⁰ Pasquini MC, Devine S, Mendizabal A, et al. Comparative outcomes of donor graft CD34+ selection and immune suppressive therapy as graft-versus-host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012; 30(26):3194-201.

¹¹ U. S. Food and Drug Administration. Premarket Approvals: CliniMACS CD34 Reagent System. <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/premarketapprovals/pmas/ucm382984.htm>. Zugriff am 09.02.2015.

¹² Baron F, Labopin M, Blaise D et al. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(3): 389–396.

reduzieren. Zum Stellenwert von ATG gibt es Daten von 2 randomisierten Phase 3-Studien, die die Verminderung der Rate extensiver chronischer GvHD durch ATG bei allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischen nicht verwandten Spendern belegen (s. u.). Die Registeranalyse von Baron et al. spricht dafür, dass ATG bei HLA-identischen Geschwisterspendern mit einem ähnlichen Effekt verbunden ist. Diese Frage ist von hoher Relevanz für die Versorgung, aus methodischen Gründen aber durch eine Registerstudie nicht abschließend zu klären. Im Hinblick auf die geplante BMT CTN 1301-Studie (PROGRESS) ergibt sich die Frage, ob im Standardarm nicht die Gabe von ATG auch bei HLA-identischen Geschwisterspendern vorzusehen ist (das aktuelle Design sieht im Standardarm keine Gabe von ATG vor, weder bei verwandten, noch bei nicht verwandten Spendern).

Eine von Wolschke et al. publizierte Registereauswertung¹³ kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier wurden an der Uniklinik Hamburg-Eppendorf insgesamt 238 Patienten (117 mit akuter Leukämie) und zu über 90% HLA-identischen Geschwisterspendern ausgewertet. Es zeigte sich, dass die Gabe von ATG das GvHD-Risiko im Vergleich zum Standard deutlich absenkte. Eine kürzliche abgeschlossene multizentrische randomisierte und kontrollierte Studie bestätigt diese Befunde sehr eindeutig¹⁴. Eingeschlossen wurden 155 Patienten mit AML oder ALL in CR und allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern. Der randomisierte Vergleich zwischen dem Kontrollarm mit Cyclosporin A und Kurzkurs-MTX und dem Arm mit zusätzlicher Gabe von ATG zeigte für ATG eine signifikante Reduktion der Inzidenz chrpnischer GvHD insgesamt (nach 2 Jahren 36% vs. 73%, $p < 0,0001$) und extensiver GvHD (Anteil der Patienten mit extensiver GvHD 26% vs. 51%). Die kumulative ATG Dosis betrug in dieser Studie nur 30 mg/kg (Bonifazi F et al., ASH-Meeting 2014, Abstract No 37).

Bayraktar et al.¹⁵ untersuchten in einer retrospektiven Analyse von 296 AML-Patienten den Stellenwert der TZD mit dem Clinimacs-System (anti-CD34) im Vergleich zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe mit MTX und Tacrolimus. Es wurden nicht nur Transplantationsergebnisse mit Stammzellzubereitungen von HLA-identischen Geschwisterspendern untersucht, sondern auch mit solchen von Fremdspendern oder Familienspendern mit HLA-Mismatch. Patienten mit Transplantaten aus letzteren beiden Gruppen erhielten als medikamentöse GvHD-Prophylaxe zusätzlich ATG. Hier schnitt die TZD hinsichtlich der Vermeidung von GvHD signifikant besser ab als die rein medikamentösen Verfahren.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass trotz vielversprechender aktueller Studienergebnisse die Frage der optimalen Strategie zur Vermeidung einer GvHD derzeit nicht abschließend geklärt werden kann. Es scheinen sich im Vergleich zur „klassischen“ GvHD-Prophylaxe mit Kurzkurs-MTX und Cyclosporin A mehrere neue Methoden zu etablieren, die das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten, darunter auch Methoden der In-vitro-Aufbereitung.

¹³ Wolschke C, Zabelina T, Ayuk F, et al. Effective prevention of GvHD using in vivo T-cell depletion with anti-lymphocyte globulin in HLA-identical or -mismatched sibling peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (1): 126-30.

¹⁴ Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, et al. Prevention of Chronic GvHD after HLA-Identical Sibling Peripheral Hematopoietic Stem Cell Transplantation with or without Anti-Lymphocyte Globulin (ATG). Results from a Prospective, Multicenter Randomized Phase III Trial (ATGfamilystudy). *American Society of Hematology (ASH) Meeting 2014; Abstract No. 37.*

¹⁵ Bayraktar UD, de Lima M, Saliba RM et al. Ex vivo T cell-depleted versus unmodified allo-grafts in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (6): 898-903.

b) TZD bei allogener Transplantation mit HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spender

Bei allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender besteht generell für die Entwicklung einer GvHD ein erhöhtes Risiko, insbesondere wenn keine vollständige Übereinstimmung der HLA-Merkmale vorliegt.

Daher ist bei diesen Transplantationen seit mehreren Jahren die Intensivierung der medikamentösen GvHD-Prophylaxe Gegenstand der Forschung. Erste Studienergebnisse haben bereits im Jahr 2000 gezeigt, dass man bei dieser Transplantationsmethode durch Zugabe von Anti-Thymozytenglobulin (ATG) das GvHD-Risiko, insbesondere die Rate chronischer GvHD, signifikant senken kann, ohne das Rückfallrisiko aufgrund der vorübergehenden Unterdrückung der T-Zell-Funktion zu erhöhen¹⁶. Eine 2009 publizierte randomisierte und kontrollierte Studie, in die 202 Patienten (ca. 90 % AML oder ALL) überwiegend von deutschen Transplantationszentren eingeschlossen wurden, bestätigten diese Daten. Durch Gabe von ATG (60 mg/kg) zusätzlich zur Standard GvHD-Prophylaxe mit CsA und Kurzkurs-MTX konnte sowohl die Rate akuter GvHD als auch die Rate chronischer GvHD, insbesondere extensiver chronischer GvHD (extensive cGvHD nach 2 Jahren 12,2 % versus 42,6 %, $p < 0,0001$), gesenkt werden. Auch die 2-Jahresüberlebensrate war unter ATG günstiger (59,2 % versus 51,9 %), ohne dass die Differenz statistisch signifikant war ($p = 0,47$)¹⁷.

Registeranalysen der EBMT haben bestätigt, dass bei nicht verwandten Spendern und GvHD-Prophylaxe mit Kurzkurs-MTX und CsA trotz HLA-Identität das Risiko nach allogener Transplantation mit peripheren Blustammzellen eine schwere („extensive“) chronische GvHD zu entwickeln, hoch ist (ca. 40 %) und das Fehlen von ATG in der GvHD-Prophylaxe als Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen GvHD identifiziert¹⁸.

ATG ist deshalb als Standard in der GvHD-Prophylaxe bei allogener Transplantation mit nicht verwandtem Spender anzusehen und für diese Indikation arzneimittelrechtlich zugelassen.

➤ IQWiG-Bericht

Zur Beantwortung des Stellenwerts einer TZD bei allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender liegen mit *Pavletic et al. (2005)* und *Wagner et al. (2005)* zwei Publikationen derselben randomisierten Studie vor, die auch im IQWiG-Bericht ausgewertet wurde.^{19,20} Diese Studie zeigte tendenziell die Unterlegenheit einer T-Zell-Depletion in Kombination mit Cyclosporin A gegenüber der GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin A und Kurzkurs-MTX. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen und der heute nicht mehr angewandten Methoden der T-Zelldepletion (zentrifugale Gegenstrom-Elutriation oder Einsatz eines anti- $\alpha\beta$ -Antikörpers jeweils mit Depletion um 1 log) besitzen diese Ergebnisse nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

¹⁶ Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P et al.: Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO), *Blood* 2001; 98(10):2942-2947.

¹⁷ Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, openlabel, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(9):855-864.

¹⁹ Pavletic SZ, Carter SL, Kernan NA et al. Influence of T-cell depletion on chronic graft-versus-host disease: results of a multicenter randomized trial in unrelated marrow donor transplantation. *Blood* 2005; 106(9): 3308-3313.

²⁰ Wagner JE, Thompson JS, Carter SL et al. Effect of graft-versus-host disease prophylaxis on 3-year disease-free survival in recipients of unrelated donor bone marrow (T-cell Depletion Trial): a multicentre, randomised phase II-III trial. *Lancet* 2005; 366(9487): 733-741.

➤ 1. Update-Recherche

Bei der Studie von *Marks et al. (2008)*²¹ handelt es sich um eine retrospektive Analyse, in die 169 Patienten mit Philadelphia-negativer ALL eingeschlossen wurden, die in klinischer Remission allogent mit einem Transplantat eines nicht verwandten Spenders transplantiert worden waren. Untersucht wurde u.a. auch die prognostische Bedeutung von TZD, die allerdings nur bei 16 Patienten (9 %) angewandt wurde. Das Risiko für therapieassoziierte Mortalität war bei TZD um den Faktor 2.7 (p=0,002) erhöht. Auch im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit ergab sich ein erhöhtes Risiko für TZD (RR 2,6, 95%CI 1,4 bis 4,8, p=0,002). Durch Multivarianzanalyse konnte eine Abhängigkeit von TZD mit dem Ausmaß der HLA-Übereinstimmung nicht erkannt werden. Die Aussagekraft dieser retrospektiven Auswertung ist insbesondere aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

➤ 2. und 3. Update-Recherche

Neben der oben genannten Arbeit von Bayraktar et al. (2013) wurde im Rahmen der Recherchen eine weitere Studie identifiziert und ausgewertet, in der TZD bei Transplantaten von nichtverwandten Spendern zum Einsatz kam.²² Wenngleich die Fallzahl in dieser prospektiven Studie gering war (102 Patienten) und nur eine Teilpopulation das Transplantat eines passenden Fremdspenders erhielt, vermag diese Studie trotz fehlender entitätendifferenzierter Darstellung Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert der TZD zur GvHD-Prophylaxe bei AML und ALL z. B. dahingehend zu liefern, dass durch TZD das Risiko einer akuten GvHD verringert wird.

c) TZD bei allogener Transplantation mit haploidentischem Spender

Bei der haploidentischen Transplantation handelt es sich um ein selten eingesetztes Verfahren. Stammzellen haploidentischer Spender kommen erst dann zur Anwendung, wenn für eine Transplantation kein HLA-identischer verwandter Spender oder HLA-kompatibler nichtverwandter Spender zur Verfügung steht. Die Methode wurde ursprünglich für die Behandlung von Kindern entwickelt. Spender ist in der Regel ein Elternteil. Im Fall der Behandlung von erwachsenen Patienten können auch Geschwister oder eigene erwachsene Kinder als Stammzellspender in Frage kommen. Aufgrund günstiger Behandlungsergebnisse wurde zunächst als einzige Standardindikation für diese Behandlung das schwere angeborene Immundefekt-Syndrom (SCID) international anerkannt²³. Später wurde das Verfahren der haploidentischen allogenen Transplantationen auch bei anderen Indikationen im Kindesalter, zunächst nicht malignen Erkrankungen (z. B. Thalassaemia major) und später auch malignen Erkrankungen klinisch erprobt. Der DRST-Jahresbericht 2007 weist für 2007 123 allogene Transplantationen mit verwandten, nicht HLA-identischen Spendern auf, dies ist eine Zunahme um ca. 100 % im Vergleich zu 2003 (n=60)²⁴. Im Jahr 2013 betrug die Anzahl 145 Transplantationen mit Stammzellen von verwandten, nicht HLA-identischen Spendern. Mutmaßlich dürften diese Zahlen auf den Einsatz haploidentischer Spender zurückzuführen sein. Nähere Angaben zum Ausmaß der HLA-Differenz und zum Alter der Patienten finden sich im DRST-Bericht nicht²⁵.

²¹ Marks DI, Pérez WS, He W, et al. Unrelated donor transplants in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Blood* 2008; 112(2): 426-434.

²² Ringhoffer M, Wiesneth M, Harsdorf S et al. CD34 cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: clinical results in 102 patients. *Br J Haematol* 2004; 126 (4): 527-35.

²³ Friedrich W, Goldmann SF, Ebell W et al. Severe combined immunodeficiency: treatment by bone marrow transplantation in 15 infants using HLA-haploidentical donors. *Eur J Pediatr* 1985; 144(2): 125-130.

²⁴ Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2007. <http://www.drst.de/download/jb2007.pdf>. Zugriff am 09.02.2015.

²⁵ Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2013. <http://www.drst.de/download/jb2013.pdf>. Zugriff am 09.02.2015.

Aufgrund der unzureichenden Übereinstimmung der Gewebemerkmale (HLA-Merkmale) bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere GvHD, so dass diese Patienten eine intensivierete GvHD-Prophylaxe benötigen. Die entscheidende – und bislang bei fehlender Phase 3-Studie nicht abschließend geklärte Frage – ist, ob bei allogener Stammzelltransplantation mit haploidentischem Spender eine intensivierete medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit ATG oder anderen neuen immunsuppressiv wirksamen Medikamenten erfolgen soll, oder ob alternativ bzw. zusätzlich TZD zum Einsatz kommt. Weder bei der medikamentösen noch bei der In-vitro basierten GvHD-Prophylaxe gibt es in dieser Behandlungskonstellation einen etablierten Standard.

Die Auswertung einer größeren Patientenzahl unter Einschluss erwachsener Patienten (Altersmedian 30 Jahre), die allogenen mit Stammzellen eines haploidentischen Spenders wegen einer Leukämieerkrankung transplantiert worden waren, erfolgte erstmals durch einen EBMT-Bericht, auf den auch im Anhörungsverfahren hingewiesen wurde. In die Registerauswertung waren Daten von 103 Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) im Alter von 1 bis 66 Jahren eingeflossen. Bei etwa der Hälfte der Patienten war eine TZD durchgeführt worden. Der Vergleich der Behandlungsergebnisse von Patienten, die ein Transplantat mit TZD erhalten hatten, in Relation zu den übrigen Patienten mit gleicher Behandlung ohne TZD, ergab keinen Hinweis auf einen Einfluss von TZD auf das rückfallfreie Überleben (LFS) oder das Gesamtüberleben (OS) (RR (relatives Risiko für ungünstige Ereignisse) für LFS 1.02, $p=0,95$; RR für OS 0,94, $p=0,84$). Selbst die Rate schwerer akuter GvHD (Grad III/IV 34% bei unmanipuliertem Transplantat und 28 % bei TZD, $p=n.s.$) zeigte keine relevante oder signifikante Differenz. Auswertbare Daten zu chronischer GvHD lagen nicht vor²⁶.

➤ IQWiG-Bericht

Dem IQWiG-Bericht lassen sich keine Aussagen zum Stellenwert der In-vitro-Aufbereitung bei haploidentischer Transplantation entnehmen.

➤ 1. und 2. Update-Recherche

Im Folgenden werden die relevantesten Arbeiten dargestellt, die im Rahmen der beiden Update-Recherchen gefunden wurden.

In-vitro Verfahren der GvHD-Prophylaxe bei haploidentischer Transplantation

In der Arbeit von Aversa *et al.* (2005)²⁷ werden die Ergebnisse einer Fallserie beschrieben, in die insgesamt 104 Patienten mit AML bzw. ALL eingeschlossen wurden. Diese wurden mit Transplantaten haploidentischer Spender nach CD34-Selektion behandelt. Eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe erfolgte nicht. Details zu dieser Studie sind in der vergleichenden Darstellung weiter oben aufgeführt. In einer Folgepublikation aus dem Jahr 2008²⁸, in der insgesamt 108 Patienten mit akuten Leukämien nachbeobachtet wurden, empfehlen die Autoren eine Transplantation mit haploidentischen Spendern für Patienten mit akuten Leukämien und einem hohen Risiko für einen Rückfall. Sie stellen jedoch auch fest, dass die langsamere immunologische Wiederherstellung weiterhin ein Problem darstellt.

²⁶ Speiser DE, Hermans J, van Biezen A, et al. Haploidentical family member transplants for patients with chronic myeloid leukaemia: a report of the Chronic Leukaemia Working Party of off European Group for Blood and Marrow Transplantation (). Bone Marrow Transplant 1997; 19(12):1197-1203.

²⁷ Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: A phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3447-54.

²⁸ Aversa F, Reisner Y, Martelli MF. The haploidentical option for high-risk haematological malignancies. Blood Cells Mol Dis 2008; 40 (1): 8-12.

*Ciceri et al. (2008)*²⁹ beschreiben die Zweijahresdaten einer prospektiven Fallserie von 266 Patienten mit akuter Leukämie nach haploidentischer Transplantation und In-vitro-Aufbereitung mit CD34-Selektion. Es werden Angaben zur transplantationsassoziierten Mortalität sowie zur GvHD im Zusammenhang mit dem Remissions- bzw. Rezidivstatus der Patienten gemacht. Die Autoren schlussfolgern, dass die geprüfte Methode der In-vitro-Aufbereitung eine Alternative der GvHD-Prophylaxe darstellt.

*Bethge et al. (2008)*³⁰ beschreiben eine alternative Form der TZD. In einer Fallserie wurden 29 Patienten (mehrheitlich mit ALL bzw. AML) nach nicht-myeloablativer Konditionierung (Fludarabin, Thiotepa, Melphalan, OKT-3) und Verwendung eines haploidentischen Transplantats, das in vitro CD3/CD19 depletiert war (CliniMACS), im Mittel 241 Tage nachbeobachtet. Die Autoren schlussfolgern, dass diese Art der TZD machbar ist, allerdings beobachteten sie eine höhere GvHD-Rate, als sie nach CD34+ Selektion erwartet wird. In einer aktuellen Folgepublikation (*Federmann et al. 2012*)³¹ wurden insgesamt 61 Patienten (mehrheitlich AML und ALL) beobachtet. Die Autoren schlussfolgern, dass die CD3/CD19 Depletion eine haploidentische Stammzelltransplantation auch mit Transplantaten geringeren CD34-Gehalts und einem intensitätsreduzierten Regime bei Hochrisikopatienten ohne passenden Spender mit einer schnellen Immunrekonstitution und einer akzeptablen Toxizitätsrate erlaubt. Die frühe Rekonstitution natürlicher Killerzellen könnte das Engraftment sowie den GVL Effekt begünstigen.

Medikamentöse Verfahren der GvHD-Prophylaxe bei haploidentischer Transplantation

*Luznik et al. (2008)*³² berichten von Ergebnissen einer prospektiven Phase 2-Studie, die an zwei Transplantationszentren der USA durchgeführt wurde, darunter das weltweit größte Zentrum in Seattle (Fred Hutchinson Cancer Research Center) und außerdem Baltimore (Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins). 68 Patienten mit verschiedenen hämatologischen Neoplasien, überwiegend mit ungünstiger Prognose, erhielten vor allogener Transplantation mit haploidentischen Spendern eine Konditionierung mit Cyclophosphamid 29 mg/kg, Fludarabine 150 mg/kg und Ganzkörperbestrahlung 2 Gy. Als GvHD-Prophylaxe wurde Tacrolimus (wie Cyclosporin A ein Calcineurininhibitor) und Mycophenolatmofetil gegeben. Anstelle von ATG erhielten die Patienten an Tag 3 (n=28) oder Tag 3 und 4 (n=40) nach allogener Transplantation jeweils 50 mg/kg Cyclophosphamid. Die Rate schwerer akuter GvHD (Grad III/IV) betrug 6% und die Rate extensiver chronischer GvHD lag bei 6 % (Cyclophosphamid Tag 3 und 4) bzw. 25 % (Cy nur Tag 3) (p=0,05). Bei 15 % behandlungsbedingten Todesfällen innerhalb von einem Jahr betrug die 1- bzw. 2-Jahresüberlebensrate 46 % bzw. 36% und die 1- bzw. 2-Jahresrate für ereignisfreies Überleben 34% bzw. 26%. Die relativ hohe Rezidivrate (58 % nach 2 Jahren) wird von den Autoren mit der ungünstigen Prognose der Grunderkrankung und der nicht-myeloablativen Konditionierung in Zusammenhang gebracht. Nach Aussage der Autoren muss das optimale Konzept zur Konditionierung und GvHD-Prophylaxe bei allogener Transplantation mit haploidentischen Spendern noch in weiteren Studien evaluiert werden. Der Nutzen von TZD wird aufgrund der verzögerten Rekonstitution des Immunsystems und des deshalb hohen Risikos für tödliche Komplikationen sehr zurückhaltend bewertet.

²⁹ Ciceri F, Labopin M, Aversa F, et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. *Blood* 2008; 112(9):3574-3581

³⁰ Bethge WA, Faul Ch, Bornhäuser M, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: An update. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40(1): 13-9.

³¹ Federmann B, Bornhauser M, Meisner D, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Hematologica* 2012; 97(10): 1523-31.

³² Luznik L, O'Donnel PV, Symons HJ et al.: HLA-haploidentical Bone Marrow Transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(6): 641-650.

Bei der retrospektiven Auswertung dreier Fallserien von *Kasamon et al. (2010)*³³, die allesamt einem ähnlichem Behandlungsprotokoll folgten wie bei *Luznik et al.*, wurden insgesamt 185 Patienten mit hämatologischen Neoplasien ausgewertet (35 % mit AML oder ALL), die das allogene Transplantat eines haploidentischen Spenders erhalten hatten. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass bei der eingesetzten medikamentösen GvHD-Prophylaxe das Ausmaß der HLA-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger möglicherweise nur noch von untergeordneter Bedeutung sei und der Fokus bei der Spenderwahl auf andere Kriterien gelegt werden könne.

Die Übertragbarkeit dieser Behandlungsalternative auf den deutschen Versorgungskontext zeigten *Tuve et al. (2011)*³⁴ mit ihrer retrospektiven Auswertung von 19 Patienten (ca. 60 % mit akuter Leukämie), die in Deutschland haploidentisch transplantiert wurden und dabei eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe erhielten. In der Publikation von *Huang et al. (2009)*³⁵ wurden insgesamt 250 konsekutiv eingeschlossene Patienten mit akuter Leukämie ausgewertet, die haploidentisch transplantiert wurden und eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe und Konditionierung unter Einschluss von ATG erhielten. Das Konditionierungsprotokoll bestand aus Cytarabin 8 g/m², Busulfan 9,6 mg/m², Cyclophosphamid 3,6 g/m² Semustin 250 mg/m² und ATG (entweder Kaninchen-ATG 10 mg/kg. oder Schweine-ATG 100 mg/kg) Die Posttransplantations-GvHD-Prophylaxe bestand aus Cyclosporin A, Mycophenolat Mofetil und Kurzкурс-MTX. Laut Autoren zeigen die Gesamtergebnisse der Studie in Bezug auf die transplantationsassoziierte Mortalität und das krankheitsfreie Überleben gute Ergebnisse im Vergleich zu denen, die bei Patienten in ähnlichem Krankheitsstadium nach haploidentischer Transplantation mit In-vitro-Aufbereitung zu erwarten wären.

➤ 3. Update-Recherche

Bei der dritten Update-Recherche wurden zwei Publikationen gefunden, in denen eine In-vitro-Aufbereitung mit einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe verglichen wurde.

*Ciurea et al.*³⁶ vergleichen die Ergebnisse von zwei unmittelbar nacheinander durchgeführten Studien. Im Zeitraum zwischen 2001 und 2009 wurden 33 Patienten mit Transplantaten behandelt, die einer TZD (CD34-Selektion) unterzogen wurden. Die Patienten erhielten als zusätzliche medikamentöse GvHD-Prophylaxe 6 mg/kg ATG. In einer unmittelbar anschließenden Studie (Zeitraum 2009 – 2011) wurden entsprechende Patienten mit unmanipulierten Stammzellen aus Knochenmark transplantiert und erhielten als GvHD-Prophylaxe Cyclophosphamid. Alle Patienten wurden ausgewertet. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (nach 1 Jahr 64% vs. 30%, p=0,02) und im progressionsfreien Überleben (50% vs. 21%, p=0,02) für die Patientengruppe, die ausschließlich eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe erhielten. Die Autoren stellten fest, dass es vor dieser Studie keinen direkten Vergleich zwischen medikamentöser GvHD-Prophylaxe und TZD bei haploidentischer Stammzelltransplantation gegeben hat. Die Rate an GvHD war relativ niedrig in beiden Gruppen. Der Anteil an Patienten mit akuten Leukämien betrug 63 % (med. GvHD) bzw. 91 % (TZD). Die Autoren erwähnen in dem Artikel, dass die Ergebnisse auch bei ausschließlicher Betrachtung von Patienten mit AML

³³ Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS et al.: Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with High-Dose Posttransplantation Cyclophosphamide: Effect of HLA Disparity on Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 482-489 (2010)

³⁴ Tuve S, Gayoso J, Scheid C, et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post-grafting cyclophosphamide: Multicenter experience with an alternative salvage strategy. *Leukemia* 2011; 25 (5): 880-3.

³⁵ Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(2): 257-265.

³⁶ Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2012; 18 (12): 1835.

einen ähnlichen Verlauf zeigen, stellen diese Ergebnisse jedoch nicht gesondert dar. Die Aussagekraft dieser Arbeit ist für die Beantwortung der Frage, ob eine In-vitro-Aufbereitung von Transplantaten einer rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe überlegen, unterlegen oder gleichwertig ist, eingeschränkt. Dies liegt insbesondere an den sehr kleinen Fallzahlen sowie den unterschiedlichen Untersuchungszeiträumen.

Auch die Arbeit von Dong et al.³⁷ hat nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft. Ziel der Arbeit war eine Untersuchung, ob es Unterschiede in den Outcomes zwischen Kindern und Erwachsenen nach haploidentischer Transplantation gibt. Hierzu werteten die Autoren zwei Register (ein chinesisches Register sowie das US-amerikanische CIBMTR) aus. Die eingeschlossenen Patienten waren an ALL, AML, CLL oder MDS erkrankt. Für die Methodenbewertung des G-BA interessant war eine Subgruppenauswertung, die für die CIBMTR-Pat. durchgeführt wurde. Es wurden hier die Outcomes von Patienten mit und ohne TZD verglichen. Die Auswertung erfolgte getrennt für Kinder und Erwachsene. Bei den Erwachsenen führte der Verzicht auf eine In-vitro-TZD zu signifikanten Vorteilen bezüglich der Endpunkte TRM, Relapse, Graft Failure und Mortalität, während die Endpunkte bei den Kindern in Abhängigkeit von der TZD-Form keine signifikanten Unterschiede aufwiesen. Eine entitätendifferenzierte Auswertung ist allerdings nicht dargestellt, sodass keine spezifischen Aussagen zu akuten Leukämien möglich sind. Die Autoren weisen auf die methodischen Schwächen ihrer Analyse hin, insbesondere auf die kleinen Patientenzahlen in den Untergruppen. Zwar ergeben sich aus den Ergebnissen Anhaltspunkte, dass erwachsene Patienten bei allogener Stammzelltransplantation mit haploidentischen Spendern eher von der Gabe von ATG plus medikamentöser Standard GvHD-Prophylaxe als von TZD profitieren. Aufgrund der methodischen Mängel sind die Ergebnisse sehr zurückhaltend zu bewerten. Die Relevanz für die Beratung der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation (AG SZT) ist entsprechend begrenzt.

Bei der dritten Update-Recherche wurden auch Arbeiten zu rein medikamentösen GvHD-Prophylaxemethoden bei haploidentischer Transplantation gefunden:

Raiola et al.³⁸ berichten über die Auswertung des Registers eines italienischen Transplantationszentrums, in dem die Outcomes zwischen verschiedenen Transplantationsmethoden verglichen wurden (HLA-identischer Familienspender, HLA-kompatibler Fremdspender, HLA-mismatch Fremdspender, haploidentische Transplantation, Nabelschnurblut). Patienten der Haplo-Gruppe erhielten als GvHD-Prophylaxe Cyclophosphamid nach Transplantation. Sie hatten überraschenderweise die niedrigste Inzidenz für akute und chronische GvHD, die niedrigste transplantatassoziierte Mortalität und die beste Überlebensrate. Allerdings zeigte sich in dieser Gruppe auch die zweithöchste Rezidivrate. Insgesamt wurden 92 Patienten im Rahmen dieses Registers haploidentisch transplantiert.

Munchel et al.³⁹ und Raj et al.⁴⁰ berichten ebenfalls über die Outcomes von haploidentisch transplantierten Patienten, die eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit Cyclophosphamid nach Transplantation erhielten. Bei Munchel et al. handelt es sich um die dritte Folgepublikation einer bereits in der ersten (Luznik et al.) bzw. zweiten Update-Recherche (Kasamon et al.) gefundenen Studie. In diese wurden 210 Patienten eingeschlossen, davon litten 59 an einer akuten Leukämie. Die Rate akuter GvHD Grad II-IV lag bei 27% und nur

³⁷ Dong L, Wu T, Gao Z-Y, et al. The Outcomes of Family Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hematologic Malignancies Are Not Associated with Patient Age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (8): 1205-13.

³⁸ Raiola AM, Dominiotto A, Di Grazia C, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014. 20 (10): 1573-9.

³⁹ Munchel A, Kesserwan C, Symons HJ, et al. Nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high dose, post-transplantation cyclo-phosphamide. *Pediatr Rep* 2011; 3 (Suppl 2): e15.

⁴⁰ Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (6): 890-5.

Grad III/IV bei 5%, die Rezidivrate nach ca. 6 Jahren bei 55% und das ereignisfreie Überleben bzw. Gesamtüberleben nach 3 Jahren bei 32% bzw. 41%.

In der Studie von Raj et al. wurden 55 Patienten nach dosisreduzierter Konditionierung haploidentisch mit unmanipulierten peripheren Blutstammzellen anstelle von Knochenmark als Stammzellquelle transplantiert und erhielten Cyclophosphamid nach Transplantation als GvHD-Prophylaxe. Die Studienautoren stellen fest, dass eine Substitution der Stammzellquelle (periphere Blutstammzellen statt Stammzellen aus Knochenmark) bei haploidentischer Transplantation mit Cyclophosphamid als GvHD-Prophylaxe machbar ist und keinen negativen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse hat. Dies wäre sehr begrüßenswert, denn in den meisten Cyclophosphamid-Behandlungsprotokollen werden derzeit Knochenmarkstammzellen verwendet, weil in der gewonnenen Stammzellzubereitung weniger T-Zellen enthalten sind als bei Zubereitungen aus dem Blut. Die Gewinnung von Knochenmarkstammzellen bedeutet für den Stammzellspender aufgrund der dafür notwendigen Vollnarkose ein höheres Risiko und aufgrund der multiplen Verletzungen am hinteren Beckenkamm erheblich größere Einschränkungen als bei Gewinnung peripherer Blutstammzellen. Zur eindeutigen Beantwortung der Frage, ob beide Stammzellarten in dieser Konstellation gleichwertig sind, ist jedoch eine direkt vergleichende Studie notwendig.

Es finden sich darüber hinaus noch zu zwei weiteren medikamentösen Behandlungsansätzen Veröffentlichungen:

Wang et al.⁴¹ beschreiben eine Folgeauswertung der in den beiden ersten Update-Recherchen gefundenen Studien Huang et al. 2006 und Huang et al. 2009. Insgesamt wurden 756 Patienten mit akuter Leukämie oder CML am Zentrum für Hämatologie in Peking eingeschlossen. Die Patienten wurden haploidentisch transplantiert und erhielten als GvHD-Prophylaxe ATG zusätzlich zu Kurzkurs-MTX und Cyclosporin A. Als Transplantat wurde eine Kombination von G-CSF mobilisierten peripheren Stammzellen und ein ebenfalls nach G-CSF-Gabe gewonnenes Knochenmarkstransplant eingesetzt. Im Ergebnis zeigt die Studie ein akzeptables transplantations-assoziiertes Mortalitäts- und GvHD-Risiko bei der Verwendung von haploidentischen Transplantaten ohne In-vitro-Aufbereitung. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist allerdings begrenzt, da in Deutschland in der Regel keine kombinierte Gabe von PBSC und KM erfolgt.

Peccatori et al.⁴² untersuchten den Stellenwert von einer kombinierten Medikation mit Sirolimus als GvHD-Prophylaxe nach haploidentischer Stammzelltransplantation bei 121 Patienten mit hämatologischen Neoplasien. Davon litten 81 Patienten an einer akuten Leukämie. Es zeigte sich, dass auch mit diesem neuen medikamentösen Ansatz akzeptable Überlebens- und Toxizitätsergebnisse erreichen lassen. Allerdings hat die Studie aufgrund ihres nichtvergleichenden Designs und der fehlenden vollständigen entitätendifferenzierten Auswertung (diese ist allein für Relapse-Raten für AML erfolgt) nur eine eingeschränkte Aussagekraft für die Beratungen.

B-3.3.2 Empfehlungen aus Evidenzsynthesen:

Eine Diskussion der Ergebnisse der vom IQWiG eingeschlossenen Evidenzsynthesen erfolgt im Abschlussbericht in Bezug auf die In-vitro Verfahren nicht. Die in Anhang C des Berichtes (Seite 334ff) gelisteten Arbeiten thematisieren andere Teilaspekte der Stammzelltransplantation bei Patienten mit ALL und AML, beinhalten keine Aussagen zur Anwendung der In-vitro Verfahren oder sind als narrative Reviews einzustufen.

⁴¹ Wang Y, Liu D-H, Liu K-Y, et al. Long-term follow-up of haploidentical hemato-poietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: Nine years of experience at a single center. *Cancer* 2013; 119 (5): 978-85.

⁴² Peccatori J, Forcina A, Clerici D, et al. Sirolimus-based Graft-versus-Host Disease prophylaxis promotes the in vivo expansion of regulatory T cells and permits peripheral blood stem cell transplantation from haploidentical donors. *Leukemia* 2014; (epub ahead of print).

Im Rahmen der 2. Update-Recherche wurde ein aktuelles HTA zu Stammzelltransplantationen bei akuten Leukämien ausgewertet, das im Rahmen des HTA-Programms des britischen *National Institute for Health Research* (NIHR) erstellt worden war⁴³. Das HTA fasst die beste verfügbare Evidenz zu insgesamt 12 verschiedenen „Entscheidungsproblemen“ bei der Versorgung von Patienten mit akuten Leukämien mit Stammzelltransplantationen zusammen, wobei auch die „T-Zelldepletion im Vergleich zum Belassen von T-Zellen bei der allogenen Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien“ bewertet wird.

Das Fazit des HTA lautet, dass es an ausreichender Evidenz für eine Beantwortung mangelt. Für die Beurteilung der T-Zelldepletion bei allogener Stammzelltransplantation sei mehr Forschung in Form von RCTs mit gutem Design und adäquater statistischer Power erforderlich.

B-3.3.3 Leitlinienempfehlungen

Die *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* beschreibt die derzeit in Europa vorherrschende Praxis der Behandlung in Bezug auf die Stammzelltransplantation. Sie beschreibt, dass die Anwendung der T-Zell depletierten, haploidentischen allogenen Stammzelltransplantation indiziert sein kann, wenn kein passender Spender existiert und ein anderer kurativer Therapieansatz nicht verfügbar ist.⁴⁴

In den S1-Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)* zur Behandlung von Patienten mit akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie, der Leitlinie der *Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (AWMF-S1)* für Kinder mit AML sowie in der Leitlinie des *European LeukemiaNet* wird die Anwendung der in-vitro Verfahren bei den akuten Leukämien nicht thematisiert^{45 46 47 48}.

⁴³ Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(54).

⁴⁴ Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M et al., Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37, 439–449

⁴⁵ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie. 2012, <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie/akute-lymphatische-leukaemie.pdf>, Zugriff am 02.04.2015

⁴⁶ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Leitlinie Akute Myeloische Leukämie. 2010, <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aml/akute-myeloische-leukaemie-aml.pdf>, Zugriff am 02.04.2015

⁴⁷ Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Akute myeloische Leukämie – AML - im Kindesalter. 2013, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-031l_S1_Akute_myeloische_Leukaemie_im_Kindesalter_2013-02.pdf, Zugriff am 02.04.2014.

⁴⁸ Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115(3): 453-74.

B-3.3.4 Positionierung der Fachgesellschaften DGTI, DGHO und GPOH⁴⁹

Die Gewinnung von Stammzellen aus Knochenmark oder aus peripherem Blut unterliegt gemäß § 21a des Arzneimittelgesetzes (AMG) der Genehmigungspflicht durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Zur Erleichterung der Antragsstellung für das entsprechende Genehmigungsverfahren haben die Fachgesellschaften „Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie“ (DGTI), „Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie“ (DGHO) und „Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (GPOH) eine gemeinsame Stellungnahme entwickelt, die unter anderem auch auf die verschiedenen In-vitro-Verfahren Bezug nimmt und auf die sich antragstellende Kliniken berufen können. Auf die Stellungnahme der Fachgesellschaften wurde der G-BA im vom Plenum initiierten Schriftwechsel mit dem PEI hingewiesen (s. B-7.6). In der 1. revidierten Ergänzung dieser Gemeinsamen Stellungnahme (S. 16) weisen die Fachgesellschaften darauf hin, dass nur durch In-vitro-Verfahren haploidentische Transplantationen überhaupt erst ohne schwere GvHD möglich geworden seien. Die Notwendigkeit zur In-vitro-Aufbereitung sei für eine erfolgreiche haploidentische Transplantation jahrelang ein Paradigma gewesen (S. 23). Auch zum Stellenwert der TZD bei HLA-identen Spendern nimmt das Gutachten Stellung; eine TZD sei auch bei dieser Spenderform durchaus in Erwägung zu ziehen (S. 20).

Derzeit werden verschiedene Methoden der medikamentösen GvHD-Prophylaxe (z. B. Standard-GvHD-Prophylaxe unter Einschluss von ATG wie bei nicht verwandten Spendern oder Gabe von Cyclophosphamid nach Stammzelltransplantation oder verschiedene monoklonale Antikörper), und unterschiedliche Methoden der In-vitro-Aufbereitung (Stammzell-Positivselektionierung durch CD34 oder T-Zell-Depletion durch CD3/CD19 bzw. seit neuestem auch durch TCR $\alpha\beta$) sowie diverse Kombinationen dieser Methoden angewandt. „Nach derzeitigem Stand von Wissenschaft und Technik erscheinen beide Ansätze (in-vitro und in-vivo bzw. pharmakologische T-Zelldepletion) gleichberechtigte Verfahren zu sein, die ein primäres hämatopoetisches Engraftment und eine ausreichende Patientensicherheit gewährleisten“ (1. Revidierte Ergänzung der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften, S. 26).

B-3.3.5 Ergebnis des Expertengesprächs der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation

Im Rahmen ihrer Beratungen hat die AG SZT beschlossen, zusätzliche fachlich-medizinische Expertisen einzuholen (s. Kap. B-7.7). Das Expertengespräch fand am 03.07.2014 statt. In diesem Gespräch wurde auch die Versorgungsrelevanz diskutiert. Zusammenfassend lässt sich zur Versorgungsrelevanz folgendes konstatieren:

Im klinischen Alltag wird nur bei ca 10% der AML- und ALL- Patienten die In-vitro-Aufbereitung im Rahmen einer Stammzelltransplantation angewandt.

Die TZD erlaubt in bestimmten Fällen eine Transplantation ohne die Anwendung einer nachfolgenden Immunsuppression, was im Hinblick auf erhebliche Nebenwirkungen der Immunsuppression als Vorteil anzusehen ist.

Kriterien, die für eine Abweichung von der Standardtherapie der GvHD-Prophylaxe und Durchführung einer In-vitro-Aufbereitung des Transplantats sprechen, sind u. a. die Begleiterkrankungen des Patienten (z. B. Niereninsuffizienz, Infektionen), Anzeichen für eine erhöhtes GvHD-Risiko (z. B. Alter, Konstellation mit weiblichem Spender und männlichem Empfänger) oder eine bekannte ATG-Unverträglichkeit.

⁴⁹ Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften DGTI, DGHO und GPOH zu Genehmigungsverfahren von Stammzellzubereitungen, 1. Revidierte Ergänzung, 2011.
http://www.dgti.de/docs/doclink/10394/GSN_Revidierte%20Ergaenzung_010311_mit%20Korrekturmodus_Drukversion_140311.pdf, Zugriff am 08.09.2014.

Im Vergleich der Indikationen AML und ALL würde die Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei HLA-kompatiblen Spendern bei der ALL seltener eingesetzt, da der GvL-Effekt und das GvHD-Risiko bei dieser Indikation stärker korrelieren.

In-vitro-Aufbereitung des Transplantats wird bei voll kompatiblen Familien-Spendern eher eingesetzt als bei Fremdspender, da es bei Fremdspendern ein erhöhtes Graft Failure Risiko gibt.

Für den Fall, dass kein geeigneter HLA-kompatibler Spender verfügbar ist, wird auf die HLA-haploidentische Stammzelltransplantation ausgewichen. Jede haploidentische Transplantation braucht irgendeine Form der T-Zell Depletion aufgrund des starken GvHD Risikos. In-vivo, in-vitro und post Cyclophosphamid sind die drei wichtigsten Formen der haploidenten Transplantation, die zum Einsatz kommen, falls kein kompatibler Familien- oder Fremdspender gefunden werden kann. Jede Methode hat Vor- und Nachteile, die es im Einzelfall abzuwägen gilt. Im Gegensatz zur HLA-kompatiblen Stammzelltransplantation ist in der Situation mit HLA-haploidentischen Spendern wegen des erhöhten GvHD-Risikos eine In-vitro-Aufbereitung häufig erforderlich.

Neben versorgungsrelevanten Fragen wurde auch die geplante PROGRESS-II-Studie im Expertengespräch thematisiert. Die im Expertengespräch und aus dem nachgereichten Studienprotokoll hierzu gewonnenen Erkenntnisse sind im Kap. B-3.4.3 dargestellt.

B-3.3.6 Zusammenfassende Darstellung der Nutzenbewertung einer In-vitro-Aufbereitung bei allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie

Das IQWiG hat bei seiner Methodenbewertung zum Thema „In-vitro-Aufbereitung“ ausschließlich Studien berücksichtigt, die im Interventions- oder Vergleichsarm eine In-vitro-Aufbereitung durchgeführt haben und bei denen im Falle der Einbeziehung verschiedener hämatologischer Erkrankungen die Endpunkte für die Diagnosen AML und ALL getrennt berichtet wurden sowie mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten erwachsen waren.

Die drei Update-Recherchen der AG SZT haben keine publizierten prospektiven vergleichenden Studien neueren Datums zur Frage des Stellenwerts dieser Methode bei der allogenen Stammzelltransplantation bei AML oder ALL zutage gefördert. Allerdings liegen die Ergebnisse einer Reihe von prospektiven Fallserien sowie einiger prospektiver Studien mit retrospektiver Vergleichsgruppe vor, die verdeutlichen, dass die Frage einer optimalen GvHD-Prophylaxe nach wie vor Gegenstand von reger Forschungsaktivität ist. Es werden gegenwärtig sowohl verschiedene Formen der In-vitro-Aufbereitung als auch der medikamentösen GvHD-Prophylaxe untersucht. Die Intensität der GvHD-Prophylaxe (und damit auch einer In-vitro-Aufbereitung) richtet sich unter anderem nach der Art des Spenders. Diesbezüglich lassen sich die Erkenntnisse wie folgt zusammenfassen:

1. Allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Familienspender:

Standard der GvHD-Prophylaxe ist gegenwärtig die Verwendung von Kurzkurs-MTX oder MMF und Cyclosporin A oder Tacrolimus. Zudem gibt es aus retrospektiven Studien Hinweise auf eine vergleichbare Wirksamkeit von ATG wie bei allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern. Gegenwärtige Forschungsaktivität richtet sich auf die Frage, inwieweit eine CD34-Selektion der Transplantatzellen eine weitere Verringerung des GvHD-Risikos bei gleichzeitigem Erhalt des GvL-Effekts ermöglicht.

2. Allogene Stammzelltransplantation mit HLA-kompatiblen nichtverwandten Spender:

Als Standard der medikamentösen GvHD-Prophylaxe werden die gleichen Medikamente wie bei HLA-identischen Familienspendern plus ATG gegeben. Inwieweit eine In-vitro-

Aufbereitung hier zu weiteren Verbesserungen führen kann und welche Methode zum Einsatz kommen sollte, ist derzeit Gegenstand der Forschung.

3. Allogene Stammzelltransplantation mit haploidentischem Spender:

Zu dieser Fragestellung ist viel Forschungsaktivität zu verzeichnen. Im Rahmen der drei Update-Recherchen wurden verschiedene prospektive Serien mit zumeist kleinen Fallzahlen gefunden, in denen verschiedene Formen der GvHD-Prophylaxe (medikamentös, in-vitro) bei haploidentischer Transplantation untersucht wurden. In den meisten Fällen wurden nicht nur Patienten mit akuten Leukämien, sondern auch mit anderen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen. Bei dieser Transplantationsform gibt es bisher keinen gesicherten Standard der GvHD-Prophylaxe. Auch die vorliegende Nutzenbewertung kann nicht die Frage beantworten, welche GvHD-Prophylaxemethode in dieser Behandlungskonstellation den größten Nutzen hat. Erste Hinweise für eine Überlegenheit des medikamentösen Ansatzes mit Cyclophosphamid nach Transplantation gegenüber einer TZD bedürfen der Bestätigung durch prospektiv vergleichende Studien.

B-3.4 Laufende und geplante Studien

Die AG SZT und die Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (im Auftrag der AG SZT) haben im März 2012 eine Recherche der geplanten und laufenden Studien zum Stellenwert der In-vitro-Aufbereitung als Methode der GvHD-Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation durchgeführt. Im Januar 2015 wurde diese Recherche aktualisiert.

B-3.4.1 Suchergebnisse zu Studien zur In-vitro-Aufbereitung als GvHD-Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation

In der Studiendatenbank des US National Institute of Health (www.clinicaltrials.gov) wurden im Rahmen der ersten Recherche insgesamt 32 Studien zu diesem Thema gefunden. Die aktualisierende Recherche im Januar 2015 ergab in dieser Studiendatenbank 42 zusätzliche Treffer. Ergänzend wurden noch weitere Studienregister auf Einträge überprüft (WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP); ISRCTN vormals Current control Trial; Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS); EU Clinical Trials Register). Dabei wurden weitere 22 Studien identifiziert. Die meisten dieser Studien sind für die Beratungen des G-BA nicht relevant, weil sie beispielsweise aufgrund des Studiendesigns, der Fragestellung sowie der eingeschlossenen Patienten keine weiterführenden Erkenntnisse erwarten lassen. Es wurden jedoch einige Studien mit potenzieller Relevanz identifiziert, die im Folgenden näher dargestellt werden.

Potenziell relevante Studien, die im Jahr 2012 identifiziert wurden:

- 1) Eine vergleichende Studie (NCT00814983) sollte bei 29 Patienten den Stellenwert einer Stammzelltransplantation nach In-vitro-Aufbereitung (CD34-Stammzellenanreicherung) mit gleichzeitiger Infusion von Spender-T-Zellen nach Depletion von naiven T-Zellen (CD45-Depletion) untersuchen. Als Vergleich sollte eine Kohorte mit 12 Patienten, die ein unmanipuliertes Transplantat erhält, dienen. Primäre Endpunkte stellen das 1-Jahres-Krankheitsfreie Überleben und die Inzidenz der akuten GvHD dar, sekundäre Endpunkte sind die chronische GvHD, die 100-Tage-behandlungsassoziierte Mortalität und Immunrekonstitution. Die Transplantate wurden entweder von HLA-identischen Geschwisterspendern (6/6) oder HLA-identischen nichtverwandten Spendern (8/8) gewonnen. Die Studie wurde allerdings nach Einschluss von 15 Patienten, die mit einem unmanipulierten Transplantat behandelt wurden, im September 2013 abgebrochen. Eine

T-Zelldepletion konnte nach Angaben des Studienregisters nicht erfolgen, da die Methode keine behördliche Zulassung als Studienmedikation erhalten hatte.

- 2) Eine Studie (NCT00467961) sollte laut Registereintrag bei insgesamt 61 Patienten untersuchen, inwieweit die Transplantation von CD-34 positiv-selektionierten Stammzellen von HLA-identischen (6/6) verwandten Spendern mit einer anschließenden Gabe einer Donorlymphozyteninfusion, bei der durch In-vitro-Verfahren die autoreaktiven T-Zellen selektiv durch Photodepletion abgetötet wurden, einen positiven Effekt auf das GvHD-Risiko hat. Die Patienten sollten zuvor eine myeloablative Konditionierung mit Cyclophosphamid, Fludarabin und Ganzkörperbestrahlung erhalten. Nach erfolgter Transplantation sollten die Patienten in drei zeitlich aufeinanderfolgende Kohorten (n=Minimum 17) im Sinne eines von der vorhergehenden Kohorte abhängigen Deeskalationsdesigns aufgeteilt werden, wobei die 1. Kohorte niedrig dosiertes Cyclosporin zur Vermeidung der GvHD bis Tag 90 erhalten sollte. Die 2. Kohorte sollte niedrig dosiertes Cyclosporin bis Tag 45 und die 3. Kohorte gar kein Cyclosporin erhalten. Primäre Endpunkte stellen die Inzidenz der akuten GvHD am Tag 90 dar. Sekundäre Endpunkte der Studien waren Toxizität, nicht-Rezidiv Mortalität und Gesamtüberleben.
Die Studie wurde vorzeitig beendet. Von 31 eingeschlossenen Patienten haben 24 tatsächlich ein Transplantat erhalten. Von diesen Patienten entwickelten drei innerhalb von 90 Tagen eine akute GvHD Grad III bzw. Grad IV. Weitere Informationen sind derzeit nicht verfügbar.
- 3) Eine Phase 2-Studie (NCT00961142) aus Deutschland untersucht den Stellenwert einer CD3/CD19-in-vitro-Depletion bei haploidenter Transplantation. Es handelt sich um eine Folgestudie von NCT 00202917 (siehe unten), die bereits publiziert worden ist. Es werden ausschließlich Patienten mit akuten Leukämien eingeschlossen (geplante Fallzahl: 30 – 60 Erwachsene und 30 Kinder), für die kein HLA-identischer Spender zur Verfügung steht. Insgesamt sind acht deutsche Studienzentren an der Durchführung beteiligt. Die dosisreduzierte Konditionierung erfolgt unter Hinzunahme von ATG. Untersucht werden sollen patientenrelevante Endpunkte wie transplantationsassoziierte Mortalität, Engraftment, ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben und das Auftreten von Toxizitäten. Das Studienende ist für Juni 2015 geplant; die Rekrutierung dauert derzeit (Stand: Dezember 2014) an. Es ist zu erwarten, dass diese Studie mit der unter 4) genannten in Zukunft zusammengeführt werden.
- 4) Eine weitere Studie (EudraCT-Kennzeichnung: 2011-005562-38) zur Untersuchung einer In-vitro-T-Zell-Depletion hat im Jahr 2012 begonnen. Dabei handelt es sich um eine Multicenter-Therapiestudie aus Deutschland ohne Vergleichsarm, bei der der Stellenwert einer CD19- und TCR α / β -Depletion vor haploidenter Stammzelltransplantation untersucht werden soll. Geplant ist die Rekrutierung von 60 Patienten (30 Erwachsenen und 30 Kinder), bei denen aufgrund einer hämatologischen oder nicht-hämatologischen Erkrankung die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation gestellt wurde und ein HLA-kompatibler Spender nicht zur Verfügung steht. Als primärer Endpunkt soll die Inzidenz von akuten GvHDs Grad 2-4 evaluiert werden. Die ersten Ergebnisse sind Ende 2015 zu erwarten.

Registereinträge weiterer potenziell relevanter Studien, die im Januar 2015 identifiziert wurden:

Bei einer der hier gefundenen aktuellen Studien geht es um die Wirksamkeit der In-vitro-Aufbereitung mit CD34-Antikörpern als GvHD-Prophylaxe. In einigen weiteren Studien wird der Stellenwert einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe u. a. mit Cyclophosphamid untersucht. Diese wurden als relevant eingeschätzt, sofern sich aus ihnen hinsichtlich ihrer Fragestellung oder des gewählten Studiendesigns möglicherweise Anhaltspunkte für den therapeutischen Stellenwert dieser Form der GvHD-Prophylaxe ergeben könnten.

- 1) In einer (monozentrischen?) russischen Studie (NCT02294552) wird die Inzidenz akuter und chronischer GvHD nach Stammzelltransplantation bei 150 Patienten mit akuten oder chronischen Leukämien untersucht. Verglichen werden drei verschiedene Transplantatquellen: HLA-kompatibler Knochenmarkspender, HLA-kompatibler Spender peripherer Blutstammzellen, HLA-inkompatibler Knochenmarks- bzw. Blutstammzellspender. Alle Patienten erhalten nach der Transplantation Cyclophosphamid als GvHD-Prophylaxe. Die Studie soll Ende 2016 abgeschlossen sein.
- 2) In einer randomisierten und kontrollierten multizentrischen Studie (Progress-1; NCT02208037) werden 270 Patienten mit verschiedenen Leukämieformen nach Transplantation mit peripheren Blutstammzellen HLA-kompatibler Fremd- oder Familienspender drei verschiedenen Formen medikamentöser GvHD-Prophylaxe zugeteilt: 1. Tacrolimus/MTX/Bortezomib, 2. Tacrolimus/MTX/Maraviroc, 3. Tacrolimus/MMF/Cyclophosphamid. Kombiniertes Endpunkt der Studie ist der Vergleich des Auftretens von GvHD/Disease Progression/Rezidiv zwischen den Behandlungsgruppen nach einem Jahr. Insgesamt sind 30 Studienzentren in den USA beteiligt.
- 3) In einer nichtvergleichenden Studie werden insgesamt 192 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen nach myeloablativer Konditionierung mit Transplantaten von HLA-identischen Familienspendern nach In-vitro-Aufbereitung (Clinimacs, Anti-CD34) behandelt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben 200 Tage nach Transplantation. Für diesen Endpunkt sollen die Daten im Februar 2017 vorliegen.
- 4) Zwei japanische Studien untersuchen den Stellenwert einer medikamentösen GvHD-prophylaxe mit Cyclophosphamid bei haploidentischer Transplantation nach myeloablativer (JPRN-UMIN000014406, 38 Patienten) bzw. nichtmyeloablative Konditionierung (JPRN-UMIN000014408, 62 Patienten). Eingeschlossen werden Patienten mit akuten oder chronischen Leukämien. Primärer Endpunkt der beiden einarmigen Studien ist jeweils das ereignisfreie Überleben 1 Jahr nach Transplantation.

B-3.4.2 Fazit der Recherche in Studienregistern

Zusammenfassend sind Forschungsaktivitäten zur In-vitro-Aufbereitung bzw. medikamentöser GvHD-Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation zu verzeichnen. Angesichts der dargestellten Studienkonzepte sowie der teilweise veröffentlichten tatsächlichen Studienverläufe wird die Aussagekraft vieler der dargestellten Studien möglicherweise limitiert sein. Es ist aber ersichtlich, dass Methoden der In-vitro-Aufbereitung sowie der medikamentösen GvHD-Prophylaxe, auch bei haploidentischer Transplantation, nach wie vor Gegenstand von Forschungsaktivität sind.

B-3.4.3 Geplante Studien

Derzeit befindet sich eine 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 (Progress-2, BMT-CTN Protocol 1301). In diese Studie sollen Patienten mit ALL oder AML eingeschlossen werden, die allogent transplantiert werden sollen und für die das Transplantat eines HLA-identischen Familienspenders oder eines HLA-kompatiblen Fremdsponders 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 MTX als medikamentöse GvHD-Prophylaxe. Tacrolimus wird in therapeutischer Dosis über 90 Tage gegeben. MTX 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 erstmals drei Methoden der GvHD-Prophylaxe im randomisierten Setting miteinander verglichen. Es werden ausschließlich 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.

Die geplante Studie hat allerdings hinsichtlich ihrer Aussagekraft folgende relevante Limitation: die Studienleiter haben sich entschieden, als Kontrollintervention unmanipulierte Stammzelltransplantate aus Knochenmark mit einer medikamentösen Calcineurin-Inhibitor (CNI)-GvHD-Prophylaxe (MTX, Tacrolimus) einzusetzen. Diese Methode soll auch bei Transplantaten von HLA-kompatiblen Fremdspondern eingesetzt werden. Dies ist problematisch, weil erstens die Stammzellspender vermeidbaren Risiken und Belastungen ausgesetzt werden. Zweitens gilt als etablierter Standard der GvHD-Prophylaxe bei Transplantaten von HLA-kompatiblen Fremdspondern die zusätzliche medikamentöse Gabe von ATG, da in kontrollierten Studien sowohl für Stammzelltransplantate aus Knochenmark als auch für solche aus peripheren Blutstammzellen eine Absenkung des Risikos für chronische GvHD nachgewiesen wurde. Wenn sich also am Ende der Studie eine Überlegenheit der In-vitro-Aufbereitung gegenüber der Nutzung von Knochenmarkstammzellen in Verbindung mit einer medikamentösen CNI-GvHD-Prophylaxe zeigt (Ziel der Studie), bleibt die Frage offen, ob diese Überlegenheit bei HLA-kompatiblen Fremdspondern auch im Vergleich zur Verwendung von peripheren Blutstammzellen mit ATG als GvHD-Prophylaxe besteht.

Sollte die In-vitro-Aufbereitung in dieser Studie wider Erwarten keine signifikante Überlegenheit gegenüber der Kontrollintervention zeigen, wäre das Potenzial der Methode widerlegt.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Bei der ALL und AML des Erwachsenen handelt es sich jeweils um eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tode führt. Auch bei Ausschöpfung aller heute verfügbaren Therapieformen kann nur ein 5-Jahresüberleben von etwa 30-50 % aller erwachsenen Patienten erreicht werden.

Bei der *allogenen* Stammzelltransplantation stellt das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD eine der wesentlichen Komplikationen dar. Die Verbesserung der GvHD-Prophylaxe mittels In-vitro-Verfahren und immunsuppressiven Medikamenten hat daher einen hohen Stellenwert.

Die hohe Relevanz der Erkrankung begründet sich somit aus dem schicksalhaften Verlauf und den bisher für Erwachsene noch unbefriedigenden Therapieergebnissen. Die Prophylaxe von transplantationsbedingter akuter und chronischer GvHD ist medizinisch notwendig. Anerkannter Standard für die Prophylaxe von GvHD ist eine medikamentöse Immunsuppression mit Cyclosporin A und Kurzkurs-MTX beim HLA-identischen Familienspender, bei nicht verwandtem Spender zusätzlich mit ATG. Der Stellenwert einer TZD zur GvHD-Prophylaxe im Vergleich zu den Standardmethoden ist in diesen Spenderkonstellationen, wie in den oberen Abschnitten dargestellt, nicht abschließend beurteilbar.

Bei der haploidentischen Stammzelltransplantation handelt es sich um eine Methode, die bei Fehlen eines HLA-identischen Familienspenders oder eines gut passenden nichtverwandten Spenders oftmals die einzig verbleibende Alternative darstellt. Aufgrund der Lebensbedrohung ist gemäß § 2 Abs. 1a SGB V für Patienten mit dieser Erkrankung, bei Indikationsstellung für eine allogene Stammzelltransplantation und Fehlen eines passenden Spenders, die Notwendigkeit einer haploidentischen Transplantation anzunehmen, da eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Welche Methode der GvHD-Prophylaxe (medikamentös oder durch In-vitro-Aufbereitung) hier die bessere Alternative darstellt, kann der G-BA angesichts der unzureichenden Evidenzlage nicht abschließend bewerten.

B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Im Gegensatz zu chronischen Leukämieformen, die einen längeren Verlauf haben und z. T. lange Zeit wenig aggressiv sein können, gibt es bei den akuten Leukämien in diesem Sinne kein rein zuwartendes oder rein supportives Behandlungskonzept. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tode. Eine rasche Diagnosestellung und Einleitung der Therapie sind daher entscheidend für die Prognose.

B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Standardtherapie der akuten Leukämien ist eine Chemotherapie. Dass eine allogene Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL in der Primärtherapie bei Hochrisikokonstellationen, bei primären Chemotherapieversagen oder nach Rezidivdiagnose bei geeigneten Patienten einen gesicherten Stellenwert besitzt, ist belegt.

Eine GvHD-Prophylaxe bei allogener Transplantation ist notwendig. Andernfalls wäre mit einer extrem hohen Rate an tödlich verlaufender GvHD zu rechnen. Anerkannter Standard ist die medikamentöse Prophylaxe unter Einschluss von MTX und Ciclosporin A (CsA) bei der Verwendung von Transplantaten von HLA-identischen Familienspendern. Darüber hinaus wurde durch zwei prospektive, randomisierte klinische Studien für die Verwendung von allogenen Transplantaten gut übereinstimmender nicht verwandter Spender der Nutzen der Zugabe von ATG belegt^{50 51 52}.

Bislang gibt es noch keinen Beleg dafür, dass durch alternative oder ergänzende In-vitro-Aufbereitung des allogenen Transplantats im Sinne einer TZD ein günstigeres Behandlungsergebnis erreicht werden kann. Bei Transplantaten mit HLA-identischen Familienspendern soll angesichts der publizierten Ergebnisse von Pasquini et al (2012)⁵³ in Kürze eine internationale, transatlantische Studie unter Beteiligung deutscher Studienzentren eine Studie beginnen, deren Ergebnisse Aussagen über die Wirksamkeit von medikamentöser GvHD-Prophylaxe im Vergleich zur TZD durch CD34-Selektion bei HLA-identischer Familienspende und HLA-kompatibler Fremdspende ermöglichen könnten.

Bei Stammzelltransplantationen mit haploidentischen Spendern handelt es sich, sofern die Indikationsstellung für eine allogene Stammzelltransplantation besteht, bei fehlenden geeigneten Spendern um eine alternativlose Behandlungssituation i. S. des § 2 Abs. 1a SGB V. Angesichts der fehlenden vergleichenden Studien ist eine vergleichende Bewertung der Wirksamkeit einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe mit den Methoden der In-vitro-Aufbereitung nicht abschließend möglich. Es besteht in diesem Bereich eine rege Forschungsaktivität, die vom G-BA begrüßt wird.

⁵⁰ Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2001; 98(10):2942-2947.

⁵¹ Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G et al. Thymoglobulin Prevents Chronic Graft-versus-Host Disease, Chronic Lung Dysfunction, and Late Transplant-Related Mortality: Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial in Patients Undergoing Unrelated Donor Transplantation. *Biol Blood Transplant* 2006; 12(5): 560-565.

⁵² Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, openlabel, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009; 10(9):855-864.

⁵³ Pasquini MC, Devine S, Mendizabal A, et al. Comparative outcomes of donor graft CD34+ selection and immune suppressive therapy as graft-versus-host disease prophylaxis for patients with acute myeloid leukemia in complete remission undergoing HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30(26):3194-201.

B-4.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Entscheidend für die Lebensqualität transplantierte Leukämiepatienten ist neben einer möglichst langen rezidivfreien Lebensphase die weitgehende Unterdrückung einer GvHD.

Daten des zentralen Knochenmarkspender-Registers für die Bundesrepublik Deutschland (ZKRD) belegen, dass das Alter der Patienten, für die ein Femdspender gesucht wurde, in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. So stieg die Zahl der Anfragen für die Altersgruppe der 51 – 60-Jährigen von ca. 300 im Jahr 2000 auf ca. 900 im Jahr 2013 an. Für die Altersgruppe der Patienten von mehr als 60 Jahren ist der Anstieg der Spenderanfragen von ca. 50 im Jahre 2000 auf ca. 950 im Jahr 2013 noch deutlicher⁵⁴⁵⁵.

Die Wahrscheinlichkeit für eine immunologische Komplikation nach Transplantation nimmt mit zunehmendem Alter des Patienten zu. Gerade vor diesem Hintergrund besteht eine dringende Notwendigkeit, einerseits die immunologische Transplantatverträglichkeit zu verbessern und andererseits gleichzeitig den GvL-Effekt des Transplantats so weit wie möglich zu erhalten. Um zu gewährleisten, dass eine kontinuierliche und systematische Verbesserung des Erkenntnisstandes erfolgen kann, sollten, wo immer möglich, Patienten mit akuten Leukämien und Indikationsstellung zur allogenen Stammzelltransplantation im Rahmen von prospektiv geplanten klinischen Studien behandelt werden.

⁵⁴ Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. Jahresbericht 2004-2006. http://www.zkrd.de/de/pdf/Jahresbericht_2004_2006.pdf , Zugriff am 09.02.2015.

⁵⁵ Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. Jahresbericht 2013. http://www.zkrd.de/pdf/ZKRD_Jahresbericht_2013.pdf. Zugriff am 09.02.2015.

B-5 Bewertung des Potenzials

Ergibt die Überprüfung einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode SGB V, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist, ist nach § 137c Abs. 1 bei der Bewertung der Methode auch zu prüfen, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich etwa dadurch ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Das Potenzial als Behandlungsalternative fehlt insbesondere dann, wenn der G-BA auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass die Methode unwirksam oder gar schädlich ist.

B-5.1 Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit

Für die Bewertung des Nutzens einer „Allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen“ sind, wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, die Ergebnisse des entsprechenden IQWiG-Berichts sowie von drei Update-Recherchen berücksichtigt worden. Aufgrund dieser Ergebnisse stellt der G-BA fest, dass die Methode der In-vitro-Aufbereitung bei allogener Stammzelltransplantation zur Behandlung einer ALL oder AML, insbesondere in Form einer Stammzellanreicherung mittels Anti-CD34-Antikörpern, im Vergleich zu den in Frage kommenden Behandlungsalternativen nicht als schädlich oder unwirksam zu bewerten ist. Es ist derzeit nicht zu beantworten, welche Methode der GvHD-Prophylaxe bei welcher Stammzelltransplantationsmethode den anderen über- oder unterlegen ist.

B-5.2 Möglicher Ersatz einer aufwändigeren Methode

Bei der In-vitro-Aufbereitung handelt es sich um eine Methode, die eine erhöhte Anforderung an die technologische Ausstattung eines Transplantationszentrums sowie entsprechende Sachkenntnis des technischen Personals voraussetzt. Die In-vitro Aufarbeitung des Transplantats stellt hohe Anforderungen an die technische Durchführung und Qualitätssicherung im Stammzelllabor. Andererseits kann durch diese Methode möglicherweise eine aufwendige und teure medikamentöse GvHD-Prophylaxe über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, teilweise auch deutlich länger, ersetzt werden. Der technische Aufwand ist zwar höher, aber die Methode könnte Vorteile in der Wirtschaftlichkeit bringen.

B-5.3 Möglicher Ersatz einer invasiveren Methode

Eine In-vitro-Aufbereitung hat zum Ziel, die Gabe einer medikamentösen GvHD-Prophylaxe zu reduzieren bzw. zu ersetzen. Es handelt sich nicht um den Ersatz eines „klassischen“ invasiven Eingriffs, z. B. einer Operation.

B-5.4 Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen

Im Rahmen der Methodenbewertung wurden keine Studien zur Behandlung von besonderen Patientengruppen identifiziert, die mehr als andere von einer In-vitro-Aufbereitung profitieren könnten. Denkbar wäre z. B. ein Einsatz bei Patienten, die eine Unverträglichkeit von ATG oder Calcineurin-Inhibitoren aufweisen. Diese Frage ist angesichts des ungeklärten Stellenwerts der verschiedenen GvHD-Prophylaxemethoden von untergeordneter Relevanz.

B-5.5 Erwartung weniger Nebenwirkungen

Mit einer In-vitro-Aufbereitung ist die Erwartung verbunden, die Gabe von Medikamenten zur GvHD-Prophylaxe zu reduzieren. Dadurch können zytotoxische Nebenwirkungen, z. B. die Hepatotoxizität von Calcineurininhibitoren, vermieden werden. Andererseits gibt es Hinweise, dass eine In-vitro-Aufbereitung des allogenen Stammzelltransplantats mittels CD34-Selektion auch mit Risiken verbunden ist. Durch die verzögerte Regeneration der T-Zell vermittelten Immunität kann die Anzahl schwerer Infektionen zunehmen und ein erhöhtes Risiko für Transplantatversagen oder Leukämierezidiv ist möglich. Ob Risiken oder Nutzen überwiegen, muss für jede Form der allogenen Transplantation, wie z. B. allogene Transplantation mit HLA-identischen Spendern gesondert prospektiv vergleichend geprüft werden. Auch die Grunderkrankung und z. B. das damit verbundene Rezidivrisiko können die Nutzen-Risiko-Relation entscheidend beeinflussen.

B-5.6 Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung

Das Potenzial der In-vitro-Aufbereitung begründet sich im Wesentlichen darauf, dass sich durch diese Methode das Auftreten einer akuten oder chronischen GvHD besser unterdrücken lässt als mit anderen Methoden der GvHD-Prophylaxe – ohne dabei das Rezidivrisiko oder das Mortalitätsrisiko zu erhöhen.

B-5.7 Abschließende Beurteilung des Potenzials

Zusammenfassend ergibt sich für die In-vitro-Aufbereitung von Stammzelltransplantaten im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation bei ALL oder AML das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Die Nutzenbewertung hat gezeigt, dass dieses Potenzial insbesondere im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation mit Transplantaten von HLA-identischen Familienspendern oder HLA-kompatiblen Fremdspendern vorliegt. Eine forschereiniierte klinische Studie zur Erprobung dieses Potenzials befindet sich in der Planung.

B-6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Bei der ALL und der AML bei Erwachsenen handelt es sich jeweils um eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tode führt. Auch bei Ausschöpfung aller heute verfügbaren Therapieformen kann nur ein 5-Jahresüberleben von etwa 30-50 % aller erwachsenen Patienten erreicht werden. Standard der initialen Behandlung der akuten Leukämien ist eine Induktionstherapie. In Abhängigkeit des Behandlungsansprechens und des Vorliegens von Risikofaktoren wird im Anschluss über die weitere Therapie entschieden. Die Chemotherapie kann fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation erwogen werden. Bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren oder Nichtansprechen auf die Chemotherapie stellt die Stammzelltransplantation die einzige auf Heilung abzielende Therapiemaßnahme dar. Das allogene Transplantat kann hierbei von einem Familien- oder Fremdspender stammen.

In der Regel werden für eine *allogene* Stammzelltransplantation immunologisch gut passende Familienspender bevorzugt, diese sind jedoch nur für etwa 25% der Patienten verfügbar. Eine Stammzelltransplantation mit einem immunologisch gut passenden nicht verwandten Spender stellt eine alternative Therapieoption dar. Trotz größer werdender und besser vernetzter Spenderdatenbanken kann jedoch nicht für alle Patienten zeitnah ein passender nichtverwandter Spender gefunden werden. Stehen diese Optionen also nicht zur Verfügung, kann mangels Alternativen durch die Einbeziehung sogenannter *haploidentischer* Spender (in der Regel die Eltern oder Geschwister) die Spenderbasis erweitert werden.

Die Transplantat-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease - GvHD) stellt eine schwere Komplikation bei der allogenen Transplantation dar, die im Wesentlichen für die therapieassoziierte Mortalität verantwortlich ist. Bei allen Formen der allogenen Stammzelltransplantation ist eine GvHD-Prophylaxe notwendig, die bei gut passenden Spendern in der Regel medikamentös erfolgt und deren Intensität sich nach dem Ausmaß der immunologischen Übereinstimmung richtet. Die Wirkhypothese einer In-vitro-Aufbereitung des Transplantats geht davon aus, dass dadurch der Anteil der für die GvHD verantwortlichen T-Zellen im Transplantat selektiv reduziert (T-Zelldepletion) und somit eine Verringerung des GvHD-Risikos erreicht werden kann. Studienergebnisse geben Anhaltspunkte dafür, dass die In-vitro-Aufbereitung in diesen beiden Spenderkonstellationen eine therapeutische Alternative zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe darstellen könnte. Allerdings ist die Datenlage nicht ausreichend, ob und bei welchen Patientenkonstellationen eine TZA-Methode gegenüber den medikamentösen Methoden gleichwertig oder gar überlegen ist. Der G-BA stellt fest, dass bezüglich der Situation bei HLA-identen Familienspendern und Fremdspendern eine internationale Forschungsaktivität unter Beteiligung deutscher Zentren zu verzeichnen ist, sodass in absehbarer Zeit mit einer Verbesserung der Evidenzlage gerechnet werden kann.

Aufgrund der erheblichen immunologischen Unterschiede ist eine GvHD-Prophylaxe bei einer Transplantation mit einem *haploidentischen* Spender in besonderer Weise notwendig. Wenn eine akzeptierte Indikation für allogene Stammzelltransplantation besteht und alternative Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation nicht zur Verfügung stehen oder ungeeignet sind, haben Patienten mit akuten Leukämien, für die aufgrund fehlender etablierter Transplantatquellen keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation zur Verfügung steht, gem. § 2 Abs. 1a SGB V Anspruch auf eine haploidentische Transplantation ohne standardisierte GvHD-Prophylaxe, wenn eine nicht ganz entfernte Aussicht auf eine spürbare Verbesserung der Heilungschance besteht. Der G-BA kann für die in Frage stehenden Patientenkonstellationen keine generalisierende Richtlinienentscheidung treffen. Gleichwohl appelliert der G-BA an die Leistungserbringer, durch Einschluss dieser Patienten in laufende klinische Studien oder durch systematische

Erfassung von Dokumentationen von Patientenverläufen, z. B. durch Meldungen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST), Daten zur Anwendung der unterschiedlichen GvHD-Prophylaxemethoden zu erfassen und auszuwerten.

B-7 ANHANG

Das Kapitel B-7 (Anhang) ist aus Gründen der Übersichtlichkeit in einem separaten Dokument („Addendum zum Abschlussbericht“) abgebildet. Das Dokument ist auf den Internetseiten des G-BA abrufbar.

Das Kapitel B-7 enthält die nachfolgend dargestellten Unterkapitel:

B-7.1 Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens

B-7.1.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens

B-7.1.2 Auswertung der Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens

B-7.2 IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation

B-7.3 Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie und Akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen

B-7.4 Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie und Akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen

B-7.5 Ergebnisse der Update-Recherchen

B-7.6 Schriftwechsel mit dem Paul-Ehrlich-Institut

B-7.7 Dokumentation zum Expertengespräch der AG SZT am 03.07.2014

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung

C-1 Einleitung

Entsprechend des 2. Kap. § 7 VerfO ist im Anschluss an die sektorenübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen.

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei Patientinnen und Patienten mit ALL oder AML ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der In-vitro-Aufbereitung sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltransplantation erwartet der G-BA aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei diesen beiden seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankungen als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung

Ob eine Behandlung stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann, ist neben dem Gesamtbehandlungskontext u. a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.

Eine Stammzelltransplantation erfolgt zwingend unter stationären Bedingungen. Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit kann daher verzichtet werden.

D Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA

D-1 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2010

Bereits vor geplanter Beschlussfassung im Jahr 2010 fand ein Stellungnahmeverfahren unter Beteiligung der Bundesärztekammer (BÄK) statt. Im Anschluss hieran beauftragte das Plenum des G-BA den UA MB am 21.10.2010, weitergehende Informationen bezüglich der Methode beim PEI einzuholen, welches gemäß § 21a AMG zuständig für die Genehmigung von Stammzellzubereitungen vor deren Inverkehrbringen ist (s. Kap. B-7.6). Aufgrund der Informationen des PEI sowie der weiteren seit 2010 gewonnenen Erkenntnisse und geänderten Gesetzesgrundlage, erfuhren der Beschlussentwurf und die Beschlussunterlagen maßgebliche Änderungen. Daher wurde im Jahr 2015 ein erneutes Stellungnahmeverfahren durchgeführt, in welches unter anderem die BÄK eingebunden wurde.

Das Stellungnahmeverfahren vor geplanter Beschlussfassung im Jahr 2010 ist aus Gründen der Übersichtlichkeit in einem separaten Dokument („Addendum zum Abschlussbericht“) abgebildet. Das Dokument ist auf den Internetseiten des G-BA abrufbar.

D-2 Stellungnahmeverfahren im Jahr 2015

D-2.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. September 2015 folgenden Institutionen/Organisationen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme im Einzelfall gegeben:

- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.
- Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 24. September 2015 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel B-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF hat von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, Gebrauch gemacht (siehe Kapitel B-4).
- Feststellung der Betroffenheit des Medizinprodukteherstellers, der nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten hat.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) gemäß § 91 Abs. 5a SGB V

- Feststellung zur Beteiligung der Strahlenschutzkommission (SSK) gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

D-2.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 24. September 2015 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 28. September 2016 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

D-2.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

D-2.4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
BÄK	26.10.2015	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
BfDI	26.10.2015	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
SSK		Verzicht auf schriftliche Stellungnahme
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V.		
Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“		
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	26.10.2015	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)		
von AWMF bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Immungenetik		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Keine		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V.		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		Verzicht auf schriftliche Stellungnahme
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizintechnischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffener Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Miltenyi Biotec GmbH	26.10.2015	

D-2.5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Der Beschlussentwurf, der zur Stellungnahme gestellt wurde, ist im Addendum zum Abschlussbericht abgebildet.

D-2.6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Addendum zum Abschlussbericht abgebildet.

D-2.6.1 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Stellungnehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
BÄK	Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung keine Änderungshinweise.	Der UA MB nimmt die generelle Zustimmung zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
DGHO	Die DGHO ist mit den vorgeschlagenen Änderungen einverstanden und bedankt sich für die Gelegenheit zur ausführlichen Beratung bei der Erarbeitung der aktuellen Dokumente.	Der UA MB nimmt die generelle Zustimmung zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
Miltenyi Biotec GmbH	<p>Im Titel des Beschlussentwurfes und im weiteren Text sollte jeweils ergänzt werden: „ Allogene Stammzelltransplantation mit in-vitro-Aufarbeitung (<u>Positivanreicherung</u>) des Transplantats <u>von HLA identischen Familien- und Fremdspendern</u> bei akuter myeloischer und lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen“.</p> <p>Begründung: Im Titel und im weiteren Text sollte klar definiert sein, welche Art der Stammzelltransplantation von dem vorliegenden Beschlussentwurf betroffen ist. In dieser Form läßt der Titel mehrere Interpretationsmöglichkeiten zu: Es ist nicht präzisiert, welche Art der in vitro Aufarbeitung gemeint ist (im aktuellen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) gibt es die Positivanreicherung, die T- und/oder B-Zell-Depletion, die Erythrozytendepletion und die Sonstige - auch ist die HLA-Identität der Spender nicht definiert. Der Zusammenhang ergibt sich erst indirekt in den „Tragenden Gründen“ (Anlage 2) mit Verweis auf die gegenwärtig aktive klinische Studie mit dem Titel „A Randomized, Multi-Center, Phase III Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Interventions for Prevention of Graft-versus-Host Disease (BMT</p>	<p>Die Methode der „in vitro-Aufbereitung“ wird in den Tragenden Gründen näher erläutert. Dort wird klargelegt, dass der Regelungsbereich diejenigen Verfahren adressiert, die zur Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat (T-Zell-Depletion) dienen. Ob dies über eine Positivanreicherung oder Negativselektion erreicht wird, spielt hierbei keine Rolle.</p> <p>Zur Klarstellung wird nunmehr im Beschlussentwurf für die Richtlinienänderung das Verfahren der In-vitro-Aufbereitung präziser benannt</p>	<p>Im Beschlussentwurf wird die Bezeichnung der Methode wie folgt geändert (Änderung unterstrichen):</p> <p>„Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (<u>T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion</u>) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“</p>

Stellung- nehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>CTN Protokoll 1301).</p> <p>Im Rahmen eines Expertengesprächs am 3. Juli 2014 wurde darauf hingewiesen, dass sich die Beratungen und daraus folgende mögliche Beschlussentwürfe nicht auf die sogenannte Mismatch- oder haploidente Transplantation beziehen würden.</p>	<p>und die Tragenden Gründe um die betroffenen OPS-Codes ergänzt.</p> <p>Die genannte, aussetzungsbezügliche Studie wird vom G-BA zunächst als relevant für eine Nutzenbewertung für alle T-Zell-depletierenden Verfahren und verschiedene Spenderformen angesehen. Die konkrete Beschlussfassung erfolgt erst nach Vorliegen der Studienergebnisse. Sollte es zu diesem Zeitpunkt Zweifel an der Übertragbarkeit für andere Verfahren und Spenderformen geben, werden diese in die abschließenden Überlegungen des G-BA mit einbezogen.</p>	

Stellung-nehmer	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
<p>Miltenyi Biotec GmbH</p>	<p>Beschlussentwurf (Anlage 1), Absatz I: „Beschluss gültig bis 1. Juli 2021 vorbehaltlich der geplanten Studiendauer und erster Auswertungen der klinischen Studie BMT CTN 1301.</p> <p>Begründung: Das Stichdatum 1. Juli 2021 ergibt sich aus der Studiendauer der klinischen Studie BMT CTN 1301. Sollte sich die Studiendauer aus unerwarteten Gründen verlängern, so sollte die Verlängerung für die Aussetzung der Beschlussfassung des G-BA berücksichtigt werden.</p>	<p>Sollte sich am Ende des geplanten Aussetzungszeitraumes herausstellen, dass die Studienergebnisse später als geplant vorliegen werden, wird der G-BA eine Verlängerung der Aussetzungsfrist prüfen.</p> <p>Des Weiteren ist der G-BA bei Aussetzungsbeschlüssen gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 Satz 1 VerfO verpflichtet, regelmäßige Sachstandsberichte zu erstellen und damit das Fortbestehen der Voraussetzungen für die Aussetzung zu überprüfen. Das Stichdatum 1. Juli 2021 ist auch daher nicht zwingend als endgültige Frist zu verstehen.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

D-2.7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben und nicht auf ihr Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 28. Januar 2016 eingeladen.

D-2.7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmerinnen der Anhörung am 28. Januar 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Firma	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Miltenyi Biotec GmbH	Frau Dr. Malchow	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Frau Dr. Preußner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem

industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D-2.7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Es wurden keine neueren Erkenntnisse vorgetragen, die nicht bereits in der schriftlichen Stellungnahme enthalten waren. Es haben sich keine neueren Erkenntnisse nach der Abgabe der schriftlichen Stellungnahme ergeben. Daher ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf aufgrund der mündlichen Stellungnahmen.

Das Wortprotokoll der Anhörung ist im Addendum (separates Dokument) abgebildet.

D-2.8 Würdigung der Stellungnahmen

Aus den Stellungnahmen hat sich folgende Änderung des Beschlusses ergeben (Änderungen unterstrichen):

- Zur eindeutigen Benennung der vom Beschluss umfassten Methode erfolgt folgende Konkretisierung der Methodenbezeichnung :
„Allogene 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“

D-3 Anhang: Unterlagen der Stellungnahmeverfahren

Die Unterlagen der Stellungnahmeverfahren, d. h. die zur Stellungnahme übermittelten Beschlussentwürfe, die schriftlichen Stellungnahmen sowie das Wortprotokoll der Anhörung sind aus Gründen der Übersichtlichkeit in einem separaten Dokument („Addendum zum Abschlussbericht“) abgebildet. Das Dokument ist auf den Internetseiten des G-BA abrufbar.

E Gesamtbewertung

Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (HLA-identischer Familienspender)

Bei dieser Transplantationsform ist die Übereinstimmung zwischen den Gewebemerkmale des Empfängers und dem Immunsystem des Spenders sehr hoch und deshalb das Auftreten von schweren „Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankungen“ (GvHD) im Vergleich zu anderen Spendern seltener, mit einer Rate von ca. 20 % - 30 % akuter GvHD Grad II – IV und von bis zu 50 % chronischer GvHD aber noch immer relevant. Als Standard der GvHD-Prophylaxe ist die Gabe von Immunsuppressiva (Kurzкурс-MTX plus Cyclosporin A) etabliert.

Kürzlich publizierte Ergebnisse einer nicht randomisierten vergleichenden Studie von Pasquini et al. (2012) liefern Anhaltspunkte dafür, dass die In-vitro-Aufbereitung einer GvHD-Prophylaxe mit den oben genannten Medikamenten überlegen sein könnte. Gleichzeitig ist bekannt, dass eine T-Zell-Depletion aufgrund der starken und länger anhaltenden Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko von Infektionen und Leukämieerzidiven verbunden sein kann.

Der G-BA kommt aufgrund seiner Methodenbewertung gem. § 137c SGB V zu dem Ergebnis, dass der Nutzen einer In-vitro-Aufbereitung bei der allogenen Stammzelltransplantation (HLA-identischer Familienspender) bei ALL oder AML nicht belegt ist, da Ergebnisse prospektiv vergleichender, randomisierter Studien fehlen. Die Methode besitzt allerdings in den bewerteten Indikationen ALL bzw. AML als GvHD-Prophylaxe bei der Verwendung von Stammzelltransplantaten von HLA-identischen Familienspendern das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (HLA-kompatibler nichtverwandter Spender)

Bei der Verwendung von Transplantaten HLA-kompatibler nichtverwandter Spender ist das Risiko für transplantierte Patienten, an einer GvHD zu erkranken, deutlich höher als bei der Verwendung von Transplantaten HLA-identischer Familienspender.

Im Jahr 2005 wurde eine randomisierte und kontrollierte Studie veröffentlicht (Wagner et al. 2005), bei der sich in einer Subgruppenauswertung (Patienten mit AML und ALL) tendenziell die Unterlegenheit einer TZD gegenüber der GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin A und Kurzкурс-MTX zeigte. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen und der angewandten Methoden der TZD (zentrifugale Gegenstrom-Elutriation oder Einsatz eines anti- $\alpha\beta$ -Antikörpers jeweils mit Depletion um 1 log) besitzen diese Ergebnisse nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Sie wird dadurch weiter relativiert, dass Finke et al. (2009) zeigen konnten, dass bei Verwendung von Transplantaten nichtverwandter Spender eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe mit ATG plus Kurzкурс-MTX und Cyclosporin A der alleinigen Gabe von Kurzкурс-MTX und Cyclosporin A überlegen ist. ATG wurde für diese Indikation zugelassen und diese Dreierkombination ist jetzt Standard der medikamentösen GvHD-Prophylaxe.

Aktuelle In-vitro-Verfahren (CD34-Selektion, CD3/19-Depletion) finden auch bei Transplantationen mit nichtverwandten Spendern Anwendung. Allerdings ist der Stellenwert dieser Verfahren nicht prospektiv randomisiert vergleichend zur medikamentösen GvHD-Prophylaxe, insbesondere nicht zur Standard-GvHD-Prophylaxe unter Einschluss von ATG, untersucht worden.

Der G-BA kommt aufgrund seiner Methodenbewertung gemäß § 137c SGB V zu dem Ergebnis, dass der Nutzen für eine In-vitro-Aufbereitung bei der allogenen Stammzelltransplantation (HLA-kompatibler nichtverwandter Spender) bei ALL oder AML nicht belegt ist.

Die Methode besitzt allerdings in den bewerteten Indikationen ALL bzw. AML als GvHD-Prophylaxe bei der Verwendung von Stammzelltransplantaten von HLA-kompatiblen nichtverwandten Spendern das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, insbesondere bei Erreichen einer klinischen Remission vor Transplantation.

Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (haploidentischer Spender)

Bei der Verwendung von Transplantaten haploidentischer Spender ist das Risiko einer GvHD noch höher als bei solchen von nichtverwandten HLA-identischen Spendern. Diese Transplantationsform wurde bislang bei Leukämiepatienten nur selten angewandt, so dass die Erfahrungen sehr limitiert sind. Sie wird nur in solchen Fällen angewendet, in denen kein anderer geeigneter Spender zur Verfügung steht.

Der G-BA kommt aufgrund seiner Methodenbewertung gem. § 137c SGB V zu dem Ergebnis, dass für eine In-vitro-Aufbereitung bei der allogenen Stammzelltransplantation mit haploidentischem Spender bei ALL oder AML keine Unwirksamkeit oder Schädlichkeit festgestellt werden kann. Keine der derzeit angewendeten Formen der GvHD-Prophylaxe, von denen der G-BA Kenntnis hat, hat sich bisher als gesicherter Behandlungsstandard in prospektiv vergleichenden Studien etabliert. Vielmehr scheint die jeweilige Anwendung abhängig von persönlichen Erfahrungen und Präferenzen der jeweiligen transplantierenden Einrichtung zu sein.

Eine Recherche in der Studiendatenbank clinicaltrials.gov hat ergeben, dass aktuell eine Vielzahl von (kleinen, meist einarmigen) Phase I oder Proof of concept Studien laufen, von denen wohl keine entscheidungsrelevanten Erkenntnisse zu erwarten sein werden.

Transplantate von haploidentischen Spendern werden nur in solchen Fällen zur allogenen Stammzelltransplantation genutzt, in denen keine besser geeigneten Spender zur Verfügung stehen. Wenn eine akzeptierte Indikation für allogene Stammzelltransplantation besteht und alternative Behandlungsmaßnahmen wie Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation nicht zur Verfügung stehen oder ungeeignet sind, haben Patienten mit ALL oder AML, für die aufgrund fehlender etablierter Transplantatquellen keine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation zur Verfügung steht, gem. § 2 Abs. 1a SGB V Anspruch auf eine haploidentische Transplantation ohne standardisierte GvHD-Prophylaxe, wenn eine nicht ganz entfernte Aussicht auf eine spürbare Verbesserung der Heilungschance besteht.

Der G-BA kann für die in Frage stehenden Patientenkonstellationen keine generalisierende Richtlinienentscheidung treffen. Gleichwohl appelliert der G-BA an die Leistungserbringer, durch Einschluss dieser Patienten in laufende klinische Studien oder durch systematische Erfassung von Dokumentationen von Patientenverläufen, z. B. im Rahmen einer Meldung an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST), Daten zur Anwendung der unterschiedlichen GvHD-Prophylaxemethoden zu erfassen und auszuwerten.

Aussetzungsbegründende klinische Studie

Gegenwärtig befindet sich eine randomisierte und kontrollierte Studie in der Planung, an der sich voraussichtlich auch deutsche Zentren beteiligen werden. Im Rahmen dieser Studie werden drei verschiedene Formen der GvHD-Prophylaxe nach allogener Stammzelltransplantation verglichen. Es werden ausschließlich Patienten mit akuter Leukämie in klinischer Remission eingeschlossen und die Transplantate sollen von HLA-identischen Familien- oder Fremdspendern gewonnen werden. Trotz einiger methodischer Limitationen ist es es möglich, dass die Ergebnisse dieser Studie eine geeignete Entscheidungsgrundlage für den G-BA darstellen können. Aus diesem Grund beschließt der G-BA eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens für die allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie. Mit dem Vorliegen aussagekräftiger Ergebnisse der Studie ist im Laufe des Jahres 2020 zu rechnen, sodass eine Aussetzung bis zum 1. Juli 2021 gerechtfertigt erscheint.