

795 9

<b>Gemeinsamer Bundesausschuss</b>			
Original: <i>Hof 91VL</i>			
Kopie			
Eingang: 24. März 2020			UP
GF	M-VL	QS-V	AM
StA ÖK	Recht	FB-Med.	Verw.



GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin  
**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
 Frau Dr. Monika Lelgemann  
 Gutenbergstraße 13  
 10587 Berlin

Dr. Diedrich Bühler  
 Ref. Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302  
 Fax: 030 206288-81302

Diedrich.Buehler@  
 gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband  
 Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin  
 Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin  
 www.gkv-spitzenverband.de

20.03.2020

**Antrag Einstellung Stammzelltransplantation**

Sehr geehrte Frau Lelgemann,

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

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

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



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

Hintergrund:

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

*„Wir beantragen ... zunächst das Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation und anschließend das autologe Transplantationsverfahren unter folgenden Gesichtspunkten zu bewerten: Welche der in der Anlage genannten Verfahren der Stammzelltransplantation sind für welche der in der Anlage genannten Indikationen mit einem wissenschaftlich gesicherten Nutzen verbunden?“.*

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

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

Nichtmyeloablative Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer und bei akuter lymphatischer Leukämie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Diedrich Bühler