

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung und der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie:

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

Vom 22. November 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Medizinischer Hintergrund	3
2.2	Beschreibung der Methode	3
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	5
2.3.1	Studienlage bei der Verlängerung der Aussetzung im Jahr 2021.....	5
2.3.2	Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage.....	7
2.3.3	Bewertung der Studie Luznik et al.....	12
2.4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	15
2.5	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung	16
2.6	Gesamtbewertung.....	16
2.7	Aufhebung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung.....	17
2.8	Würdigung der Stellungnahmen	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Fazit.....	19

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen gemäß § 137c Absatz 1 SGB V hatte der G-BA das Bewertungsverfahren mit den Beschlüssen vom 17. März 2016 und 17. Juni 2021 im Hinblick auf zwei laufende Studien bis zum 31. Dezember 2025 ausgesetzt. Diese Aussetzung ist verbunden mit dem „Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V. Mit Beschluss vom 12. Oktober 2023 hat der G-BA die Beratungen wiederaufgenommen, weil relevante Informationen zu beiden aussetzungsbegründenden Studien vorliegen, die eine Wiederaufnahme der Beratungen durch den G-BA vor Ablauf der Aussetzungsfrist rechtfertigen und einen Abschluss der Methodenbewertung ermöglichen.

2.1 Medizinischer Hintergrund

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 etablierter Behandlungsstandard.

2.2 Beschreibung der Methode

Bei einer allogenen Stammzelltransplantation wird zusammen mit dem Stammzelltransplantat das gesamte Immunsystem des Spenders übertragen, welches die patienteneigenen Immunzellen ersetzt. Im Transplantat sind auch 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 nicht verwandter 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, da diese sich primär auf die Behandlung von Erwachsenen beschränkt.

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 bei HLA-identischen Familienspendern ist eine medikamentöse Immunsuppression, z. B. mit Cyclosporin A und Kurzkurs-Methotrexat. Bei nicht verwandtem Spender wird aufgrund des höheren GvHD-Risikos zusätzlich Antithymozytenglobulin gegeben. Bei der haploidentischen Transplantation wurde früher zur GvHD-Prophylaxe häufiger eine T-Zell-Depletion eingesetzt. Aufgrund günstiger Daten klinischer Studien wurde diese Methode in der Versorgung inzwischen weitgehend durch die Gabe von hoch dosiertem Cyclophosphamid an den Tagen 3 und 4 nach allogener Stammzelltransplantation abgelöst. Ein retrospektiver Vergleich des US-amerikanischen Transplantationsregisters an mehr als 1.000 Patientinnen und Patienten mit AML in 1. CR zeigte vergleichbare Ergebnisse von allogener SZT mit Standard-GvHD-Prophylaxe bei HLA-identischen Geschwisterspendern versus Gabe von hoch dosiertem Cyclophosphamid nach allogener SZT bei haploidentischen Familienspendern.¹

Haploidentische Transplantationen werden in Deutschland generell nur selten durchgeführt, da bei fehlenden HLA-identischen Geschwisterspendern häufig mittels Fremdspendersuche ein gut passendes Transplantat gefunden werden kann.

1 Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ et al.: Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. Blood Adv 3 (12): 1826–1836, 2019 (doi: 10.1182/bloodadvances.2019000050) (PMID: [31201170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201170/))

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). Als Verfahren werden eine Selektion CD34-positiver Zellen (=Stammzellen) („Positivselektion“) oder eine Selektion der Lymphozyten mit T-Zell-Antigenen („Negativselektion“) eingesetzt. 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.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.3.1 Studienlage bei der Verlängerung der Aussetzung im Jahr 2021

2.3.1.1 Identifizierte laufende Studien im Jahr 2021

In den Tragenden Gründen zur Verlängerung der Aussetzung am 17. Juni 2021 wird ausgeführt:

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

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

Arm A

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

Arm B

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

Arm C

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

Arm D (entspricht dem Kontrollarm)

Konditionierung mit TBI und Cyclophosphamid, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und Kurzкурс-Methotrexat, Transplantation mit unmanipulierten PBSC

Primärer Endpunkt der Studie ist das Überleben ohne GvHD und Rezidiv. Sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Rezidivrate, Anteil der Patienten ohne Steroidgabe wegen GvHD, Rate von Transplantatversagen und Rate von chronischer GvHD.“

2.3.1.2 Bewertung der Studienlage im Jahr 2021

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

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

geeigneten Studiengrundlage durchgeführt werden kann.“ (Tragende Gründe zur Verlängerung der Aussetzung am 17. Juni 2021)

2.3.2 Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage

Seit der Aussetzung im Jahr 2016 wurden zwei Update-Recherchen durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für die Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wiederaufgenommen werden sollten. Im Ergebnis waren die Voraussetzungen für eine Wiederaufnahme der Beratungen bisher nicht erfüllt, so dass im Jahr 2021 die Aussetzung bis zum 31. Dezember 2025 verlängert wurde.

Die gegenständliche Bewertung beruht auf der zuletzt am 28. September 2020 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten Update-Recherche, der Recherche zu den im Kapitel 2.2.1 genannten laufenden Studien am 21. Dezember 2022, der Korrespondenz mit der Leitung der laufenden Studie NCT03970096 (Nummer 2 im Kapitel 2.3.1.1), des Sachverständigengespräches am 18. September 2023 (siehe Wortprotokoll in der Zusammenfassenden Dokumentation) und der Umfrage der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT) e.V.

2.3.2.1 Identifizierte abgeschlossene Studie

Die aussetzungsbezügliche randomisierte kontrollierte Studie NCT02345850 (Nummer 1 im Kapitel 2.3.1.1) wurde von Luznik et al. (2022)² unter dem Titel „Randomized Phase III BMT CTN Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Chronic Graft-Versus-Host Disease Interventions in Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies“ veröffentlicht.

Die multizentrische unverblindete Studie wurde an 26 Zentren in den USA und Deutschland durchgeführt. Patientinnen und Patienten im Alter ≤ 65 Jahren mit ALL, AML, myelodysplastischem Syndrom (MDS) und anderen akuten Leukämien [chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)] nach Erreichen einer Remission [$< 5\%$ Blasten im Knochenmark, complete remission (CR)], die allogene transplantiert werden sollten und für die ein für HLA-A, -B, -C und -DRB1 identische/r verwandte/r oder nicht verwandte/r Spender/in („8/8-identisch“) verfügbar war, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden zum Vergleich verschiedener Graft-versus-Host-Disease-(GvHD-) Prophylaxe-Methoden auf einen der folgenden Studienarme randomisiert (Blockrandomisierung; Stratifizierung nach Spendertyp und Alter):

1. Ex vivo CD34-selektiertes, T-Zell-depletiertes Transplantat von peripheren Blutstammzellen (PBSC) => Behandlungsarm: CD34+ selection

2 Luznik L, Pasquini MC, Logan B, Soiffer RJ, Wu J, Devine SM, Geller N, Giralt S, Heslop HE, Horowitz MM, Jones RJ, Litzow MR, Mendizabal A, Muffly L, Nemecek ER, O'Donnell L, O'Reilly RJ, Palencia R, Schetelig J, Shune L, Solomon SR, Vasu S, Ho VT, Perales MA. Randomized Phase III BMT CTN Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Chronic Graft-Versus-Host Disease Interventions in Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. J Clin Oncol. 2022 Feb 1;40(4):356-368. doi: 10.1200/JCO.21.02293. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34855460; PMCID: PMC8797487.

2. Unmanipuliertes Transplantat von Knochenmarkstammzellen (BM) mit Cyclophosphamid (Cy) 50 mg/kg an Tag +3 und +4 nach Stammzelltransplantation (HCT) => Behandlungsarm: Cyclophosphamide post-HCT (PTCy)
3. Unmanipuliertes Transplantat von Knochenmarkstammzellen (BM) mit Tacrolimus (Tac) und Methotrexat (MTX) als medikamentöse GvHD-Prophylaxe. Tacrolimus wird in therapeutischer Dosis über 90 Tage gegeben. Methotrexat wird in maximal 4 Dosen appliziert (5 - 15 mg/m²) => Behandlungsarm: Tac/MTX

Es kamen unterschiedliche Konditionierungsregime in Abhängigkeit vom Studienarm zum Einsatz [Supplemental materials Seite 7 Luznik et al. (2022)]:

CD34 Selection Arm (PBSC)	
A	Total Body Irradiation (TBI)/ Cyclophosphamide/Thiotepa/rATG <ul style="list-style-type: none"> • TBI (1375 cGy) • Cyclophosphamide (120 mg/kg) • Thiotepa (10 mg/kg) • rATG (5mg/kg)
B	Busulfan^a/Melphalan/Fludarabine/rATG <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan (9.6 mg/kg IV) • Fludarabine (125 mg/m²) • Melphalan (140 mg/m²) • rATG (5mg/kg)

rATG = Antithymozytenglobulin aus Kaninchen

Im CD34-Arm hatten insgesamt 91,4% der Patientinnen und Patienten ATG erhalten.

Post-Transplant Cy Arm (BM)		Control Arm (BM)	
C	Busulfan^a/Cyclophosphamide (Bu/Cy) <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan (16 mg/kg PO or 12.8 mg/kg IV) • Cyclophosphamide (100 mg/kg) 	G	Busulfan^a/Cyclophosphamide (Bu/Cy) <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan (16 mg/kg PO or 12.8 mg/kg IV) • Cyclophosphamide (120 mg/kg)
D	Busulfan^a/Fludarabine (Bu/Flu) <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan (16 mg/kg PO or 12.8 mg/kg IV) • Fludarabine (160 mg/m²) 	H	Busulfan^a/Fludarabine (Bu/Flu) <ul style="list-style-type: none"> • Busulfan (16 mg/kg PO or 12.8 mg/kg IV) • Fludarabine (160 mg/m²)
E	Cyclophosphamide/Total Body Irradiation (Cy/TBI) <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide (100 mg/kg) • TBI (1200-1420 cGy) 	I	Cyclophosphamide/Total Body Irradiation (Cy/TBI) <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide (120 mg/kg) • TBI (1200-1420 cGy)
F	Total Body Irradiation/Etoposide (TBI/Etoposide) <ul style="list-style-type: none"> • TBI (1200-1320 cGy) • Etoposide (60 mg/kg) 	J	Total Body Irradiation/Etoposide (TBI/Etoposide) <ul style="list-style-type: none"> • TBI (1200-1320 cGy) • Etoposide (60 mg/kg)

Outcomes [Seite 358 Luznik et al. (2022)]:

- Primärer Endpunkt ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus moderater bis schwerer chronischer GvHD, Rückfall und Überleben (CRFS).

- Sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben (OS), akute and chronische GvHD, Krankheitsrückfall, Relaps-freies Überleben (RFS), Transplantationsbezogene Mortalität (TRM), immunsuppressionfreies Überleben, „hematologic recovery“ (Neutrophile, Thrombozyten und verzögertes Engraftment), Toxizität, Infektionen (Gesamt, Cytomegalovirus [CMV] und Epstein-Barr Virus [EBV]), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL).

Ergebnisse

Von September 2015 bis Juni 2018 wurden 346 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen. Von diesen wurden 327 transplantiert. 300 Patientinnen und Patienten wurden per Protokoll behandelt:

- Noncompliance: 14,4 % (CD34-Anreicherung); 8,2 % (PTCy) und 2,6% (Tac/MTX)
- CRFS: 50,6 % im CD34-Arm (nicht signifikant); Fig. 2 A
- OS: 60,1 % im CD34-Arm (signifikant); Fig. 2 B
- Chronische GvHD: 8,9 % (signifikant); Fig 2 C (Tod als “competing risk” berücksichtigt (Gray’s Test $p < 0,01$))
- TRM: 21,5 % (signifikant); Fig. 2 D (Tod als „competing risk“ berücksichtigt (Gray’s Test $p < 0,01$))

Übersicht der Ergebnisse [Seite 365, Table 2 (linker Teil) Luznik et al. (2022)]:

TABLE 2. End Points Summary Table by Treatment Arm

End Points	Estimates by Treatment Arm			Overall <i>P</i>
	CD34, % (95% CI)	PTCy, % (95% CI)	Tac and MTX, % (95% CI)	
CRFS at 2 years	50.6 (40.8 to 60.0)	48.1 (38.5 to 57.1)	41.0 (32 to 49.9)	.224 ^b
OS at 2 years	60.1 (50.1 to 68.8)	76.2 (67.1 to 83.1)	76.1 (67.2 to 83)	.006 ^b
Moderate or severe chronic GVHD at 2 years	8.9 (4.3 to 15.5)	27 (18.7 to 36)	33.7 (25.1 to 42.5)	< .001 ^c
TRM at 2 years	21.5 (14.1 to 30.0)	15.7 (9.6 to 23.2)	7.9 (3.9 to 13.8)	.020 ^c
Relapse at 2 years	21.4 (14.0 to 29.8)	13.9 (8.1 to 21.2)	25.6 (17.9 to 33.9)	.076 ^c
RFS at 2 years	57.1 (46.9 to 66.0)	70.3 (60.7 to 78.0)	66.5 (56.9 to 74.3)	.029 ^b
Grade II-IV acute GVHD by 100 days	16.3 (9.9 to 24.1)	37.6 (28.5 to 46.6)	29.8 (21.7 to 38.4)	.026 ^c
Grade III-IV acute GVHD by 100 days	2.9 (0.8 to 7.5)	10.1 (5.3 to 16.6)	3.5 (1.1 to 8.1)	.037 ^c
Immunosuppressive-free survival at 1 year	57.8 (48.3 to 67.4)	67.6 (58.8 to 76.4)	57.9 (48.8 to 67.0)	.24 ^d
Delayed engraftment	2.9 (0.6 to 8.2)	8.3 (3.8 to 15.1)	3.5 (1.0 to 8.7)	.13 ^d
Secondary graft failure	2.9 (0.8 to 7.5)	0	0.9 (0.1 to 4.3)	.15 ^c
CMV reactivation by 180 days	11.6 (6.3 to 18.6)	9.2 (4.7 to 15.5)	9.6 (5.1 to 15.9)	.97 ^c
EBV reactivation by 180 days	12.5 (7.0 to 19.7)	0.9 (0.1 to 4.6)	0.9 (0.1 to 4.3)	< .001 ^c

b Log-rank *P* value.

c Gray's test *P* value.

d Chi-square *P* value.

Das Hazard Ratio für chronische GvHD liegt für den Vergleich CD34 versus Tac und MTX bei 0,25, d. h. die Wahrscheinlichkeit (oder das Risiko) für das Ereignis chronische GvHD beträgt für Patienten im CD34 Arm ein Viertel im Vergleich zum Kontrollarm (Tac und MTX).

Das Hazard Ratio für OS liegt für den Vergleich CD34 versus Tac und MTX bei 1,75, d. h. die Wahrscheinlichkeit (oder das Risiko) für das Ereignis Tod ist für Patienten im CD34 Arm 1,75 fach höher als im Kontrollarm (Tac und MTX).

Die Autorengruppe Luznik et al. (2022) kommt zu dem Schluss, dass eine in vitro Aufarbeitung des Transplants mit einer niedrigeren Rate an GvHD, aber mit einer schlechteren Rate an Gesamtüberleben verbunden ist. Die CNI-freien Interventionen waren nicht besser als die Intervention mit Tac und MTX.

2.3.2.2 Identifizierte laufende Studie

Die multizentrische randomisierte kontrollierte Studie NCT03970096 mit dem Titel „A Phase II Randomized Controlled Trial Comparing GVHD-Reduction Strategies for Allogeneic Peripheral Blood Transplantation (PBSCT) for Patients With Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: Selective Depletion of CD45RA+ Naïve T Cells (TND) vs. Post-Transplantation Cyclophosphamide (PTCy)“ (Nummer 2 im Kapitel 2.3.1.1) startete im November 2019. Das Studienende ist für den 31. Dezember 2028 geplant (letzte Aktualisierung am 11. Januar 2024)³. Die Rekrutierung läuft derzeit noch. Ursprünglich sollten 160 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden (Stand Mai 2019). Als geschätzter Einschluss („estimated enrollment“) werden 120 Patientinnen und Patienten im April 2021 angegeben.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Überleben ohne GvHD und Rezidiv. Sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Rezidivrate, Anteil der Patienten ohne Steroidgabe wegen GvHD, Rate von Transplantatversagen und Rate von chronischer GvHD.

Die Studie war ursprünglich als vierarmige unverblindete Studie geplant. Mittlerweile wurden einige Aktualisierungen/Änderungen vorgenommen.⁴

Es sind u. a. folgende Änderungen:

- Ab April 2021 wird kein Studienarm B mehr ausgewiesen.
- Ab Oktober 2021 wurden die Patientinnen und Patienten von Studienarm A auf die Studienarme A1 (TBI basiert) und A2 (Busulfan basiert) randomisiert. Ebenso wurde mit den Studienarmen C und D verfahren.
- Im Oktober 2021 findet sich zum letzten Mal der Studienarm D (als D1 und D2). Aktuell wird aufgeführt, dass der Studienarm D im November 2021 unterbrochen wurde („discontinued November 2021“).

Es verbleiben somit Arm A1 und C1 sowie die Busulfan basierten Studienarme A2 und C2. Gemäß der Auskunft der Studienleitung wurden die Studienarme D1 und D2 im November 2021 abgebrochen.

Auflistung der Studienarme⁵

Arm A1: Konditionierung mit TBI und Thiotepa und Fludarabin, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus oder Cyclosporin und Kurzkurs-Methotrexat, Transplantation mit CD34-angereicherten und CD45RA-T-Zell-depletierten PBSC

Arm C1: Konditionierung mit TBI, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus oder Cyclosporin und Cyclophosphamid Tag 3 und 4 (nach Transplantation!), Transplantation von unmanipulierten PBSC

Arm D1 (abgebrochen im November 2021): Konditionierung mit TBI und Cyclophosphamid, GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus und Kurzkurs-Methotrexat, Transplantation mit unmanipulierten PBSC

3 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03970096> (letzter Abruf: 29.02.2024)

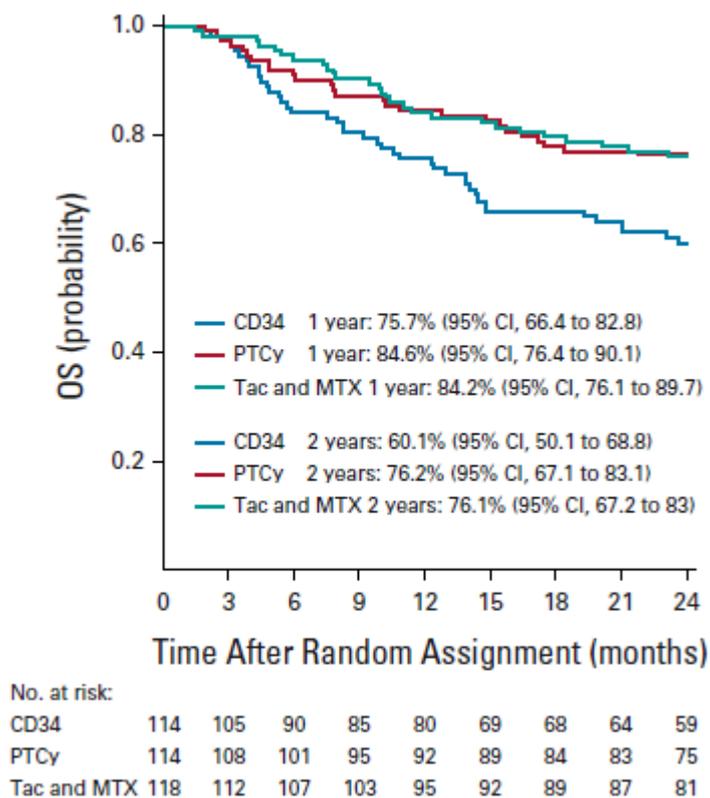
4 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03970096> (letzter Zugriff: 14.12.2022)

5 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970096> (letzter Zugriff: 14.12.2022)

Die laufende Studie NCT03970096 wurde bei der gegenständlichen Bewertung entgegen vorangehender Annahmen des G-BA nicht herangezogen, weil der Studienarm D, der den deutschen Versorgungskontext darstellt, nicht weitergeführt wurde. Da eine bereits abgeschlossene Studie vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird, besteht keine Notwendigkeit auf die Ergebnisse der laufenden Studie zu warten.

2.3.3 Bewertung der Studie Luznik et al.

Die CTN-Studie von Luznik et al. hat gezeigt, dass sich bei Transplantaten von HLA-identischen Geschwister- bzw. Fremdspendern durch eine In-vitro T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion in Kombination mit einer In-vivo-T-Zell-Depletion durch ATG-Gabe zwar die Rate moderater und schwerer chronischer GvHD signifikant senken lässt. Aufgrund einer hohen therapieassoziierten Letalität, überwiegend durch Infektionen und Organversagen, war diese Form der GvHD-Prophylaxe aber mit einer signifikanten Verminderung der Überlebensrate verbunden. Während in den beiden anderen Armen (Standard-GvHD-Prophylaxe mit Tacrolimus + MTX bzw. Gabe von hoch dosiertem Cylophosphamid nach allogener SZT) die Rate für Gesamtüberleben bei 76% lag, betrug sie im Arm mit CD34-Selektion nur 60% ($p=0,006$). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen zudem, dass der Nachteil im Gesamtüberleben im Verlauf der Zeit im Vergleich zu den beiden anderen Armen zunimmt, so dass eine noch größere Differenz bei weiterer Nachbeobachtung möglich ist (siehe Abbildung). Eine unspezifische, möglichst vollständige Entfernung von T-Zellen zur GvHD-Prophylaxe durch In-vitro-Verfahren kann deshalb insbesondere für allogene Stammzelltransplantationen mit Spenden HLA-identischer Geschwister bzw. mit Fremdspenden nicht für die Regelversorgung empfohlen werden.



Zudem ergab eine systematische Übersichtsarbeit aus 2017, dass eine In-vitro T-Zell-Depletion mit einer erhöhten Rate an Transplantatversagen („graft failure“) und Leukämierезидивen verbunden ist.⁶ Die Autoren stellen fest, dass es trotz klinischer Forschung seit den achtziger Jahren nicht gelungen ist, die T-Zell-Fraktion, die für die GvHD-Entstehung verantwortlich ist von denjenigen T-Zellen zu trennen, die zum Erhalt des GvL-Effekts notwendig sind. Nachdem sich das in der ausschlussbegründenden Studie untersuchte Verfahren der möglichst vollständigen T-Zell-Depletion nicht bewährt hat, sehen die Autoren mit selektiveren Verfahren der T-Zell-Depletion, die nur bestimmte Untergruppen der T-Zellen erfassen, mögliche Forschungsansätze für erfolgversprechendere Verfahren der T-Zell-Depletion. Zudem bleibt bei In-vitro-T-Zell-Depletion das Problem der verzögerten bzw. unzureichenden Immunrekonstitution nach allogener SZT mit dem daraus resultierenden Risiko für lebensbedrohliche Infektionen.

Im Februar 2024 wurden in einer Kurzpublikation Langzeitdaten der Studie veröffentlicht⁷. Die Studie war auch nach 5 Jahren für ihren primären Endpunkt CRFS negativ (HR im Vergleich zum Kontrollarm 1,33, p=0,15). Auch wenn der beobachtete Unterschied im Gesamtüberleben nach 5 Jahren nicht länger signifikant war, zeigt sich dennoch zumindest numerisch ein Nachteil (HR 1,35), also ca. 1/3 mehr Todesfälle im Behandlungsarm mit In-vitro-Aufbereitung. Die Daten zur Transplantat-bezogenen Mortalität (TRM) nach 5 Jahren zeigen, dass das Risiko an behandlungsbedingten Komplikationen zu versterben (überwiegend Infektionen) bei CD34+Selektion mehr als 3x so hoch wie im Standardarm (HR 3,8, p<0,01) ist. Diese Daten bestätigen, dass eine In-vitro-Aufbereitung gegenüber der Standard-GvHD-Prophylaxe auch nach längerer Beobachtungszeit unterlegen bleibt. Das im Langzeitverlauf zu beobachtende gute Abschneiden des Arms mit post-Transplantations-Cyclophosphamid auch nach 5 Jahren (numerisch höchste OS- und PFS-Raten) könnte hingegen darauf hinweisen, dass diese Form der GvHD-Prophylaxe zukünftig ein bevorzugtes Vorgehen darstellen könnte.

In der aktuellen Leitlinie von DGHO und DAG-HSZT zur GvHD-Prophylaxe ist zur T-Zell-Depletion folgende Aussage enthalten: „So führte die Depletion von T-Zellen aus dem Transplantat zur Vermeidung von GvHD, war jedoch wegen der Beeinträchtigung des Graft-versus-Leukämie-Effektes mit erhöhten Rezidivraten assoziiert.“⁸ Als Methode zur GvHD-Prophylaxe wird In-vitro-T-Zell-Depletion nicht empfohlen.

In der EBMT-Leitlinie zur GvHD-Prophylaxe wird In-vitro-T-Zell-Depletion weder erwähnt noch als Methode zur GvHD-Prophylaxe empfohlen.⁹

6 Saad A, Lamb LS: Ex vivo T-cell depletion in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: past, present and future. Bone Marrow Transplant 52 (9): 1241–1248, 2017 (doi: 10.1038/bmt.2017.22) (PMID: [28319073](#))

7 Pasquini et al., Transplantation and Cellular Therapy Volume 30, Issue 2, Supplement, February 2024, Pages S48-49

8 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>

9 Penack O, Marchetti M, Ruutu T et al.: Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 7 (2): e157, 2020 (doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X) (PMID: [32004485](#))

Zusammenfassend stellen die alleinige CD34-Selektion oder anderen Formen der In-vitro-Aufbereitung des Transplantats, wenn sie allein auf eine maximale, unspezifische Absenkung der T-Zellen abzielen, als Methoden zur GvHD-Prophylaxe trotz nachvollziehbarem wissenschaftlichen Ansatz und jahrzehntelanger klinischer Forschung bislang keine therapeutische Alternative dar. Zwar gelingt es, die Rate schwerer chronischer GvHD zu senken. Gleichzeitig ergeben sich aber relevante unerwünschte Wirkungen wie eine erhöhte Infektionsgefahr durch eine unzureichende Immunrekonstitution, ein erhöhtes Risiko für Organversagen und wahrscheinlich auch Transplantatversagen und Rezidive, so dass im Ergebnis die Überlebenswahrscheinlichkeit abnimmt. Die Nutzen-Risiko-Relation ist in weiten Teilen somit insgesamt negativ, so dass die Anwendung dieser Methode in der Versorgung sorgfältig abgewogen und nur bei Erwartung einer positiven Nutzen-Risiko-Relation anzuwenden ist.

Da die klinische Forschung weiterhin bemüht ist, neue Verfahren der In-vitro-T-Zell-Depletion zu entwickeln, die ebenfalls eine effektivere GvHD-Prophylaxe ohne die genannten unerwünschten Wirkungen zu entfalten, bezieht sich der Beschluss nur auf Methoden, die allein auf eine maximale, unspezifische Absenkung der T-Zell-Konzentration abzielen. Neue Verfahren der T-Zell-Depletion, die zurzeit in klinischen Studien untersucht werden, vermeiden eine maximale, unspezifische T-Zell-Depletion. Sie untersuchen vielmehr, ob es vorteilhaft sein könnte, nur bestimmte Fraktionen von T-Lymphozyten aus dem Transplantat zu entfernen, die für die Auslösung der GvHD verantwortlich sind und die übrigen T-Zellen im Transplantat zu belassen, in der Erwartung, damit die genannten unerwünschten Wirkungen zu vermeiden. Ebenso wäre in Folge dieses Beschlusses auch ein Vorgehen nicht ausgeschlossen, bei dem zunächst eine CD34-Selektion durchgeführt wird und dem Transplantat anschließend wieder bestimmte T-Zell- oder NK-Zell-Fraktionen zugefügt werden. Gleichermaßen verhielte es sich bei einer Kombination von selektiven T-Zell-Depletionsverfahren, solange diese nicht auf eine maximale, unspezifische T-Zell-Depletion abzielen.

Vor Einführung der GvHD-Prophylaxe mit hoch dosiertem Cyclophosphamid nach allogener SZT waren die Behandlungsergebnisse bei haploidentischen Spender/innen und solchen mit mehr als einem HLA-Mismatch deutlich schlechter als bei HLA-identischen Spender/innen.¹⁰ Deshalb hat man in diesen Fällen aufgrund des hohen GvHD-Risikos früher häufiger eine T-Zell-Depletion eingesetzt. Da diese Fallkonstellationen in die dem Beschluss zugrunde liegende CTN-Studie von Luznik et al. nicht eingeschlossen waren, wurde darauf hingewiesen, dass sich der Ausschluss der In-vitro-Aufbereitung zur T-Zell-Depletion nicht auf Konstellationen mit > 1 HLA-Mismatch bzw. haploidentischen Spendern bezieht. Allerdings wurde das Verfahren der In-vitro T-Zell-Depletion in diesen Indikationen inzwischen weitgehend von der Gabe von hoch dosiertem Cyclophosphamid nach allogener SZT abgelöst (siehe Abschnitt 2.2).

10 Ayuk F, Beelen DW, Bornhäuser M et al.: Relative Impact of HLA Matching and Non-HLA Donor Characteristics on Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (12): 2558–2567, 2018 (doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.026) (PMID: [29966760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966760/))

Die CD34-Selektion im Rahmen eines Stammzellboosts war nicht Gegenstand der Beratungen im G-BA und ist nicht von der Ausschlussentscheidung umfasst. Bei einem Stammzellboost wird durch Separation von mononukleären Zellen nach G-CSF-Stimulation bei der Spenderin oder dem Spender erneut ein Stammzelltransplantat entnommen. Der größte Anteil der mononukleären Zellfraktion sind T-Lymphozyten. Um das Risiko einer GvHD zu vermindern, wird eine T-Zell-Depletion mittels CD34-Selektion vorgenommen. Eingesetzt wird ein Stammzellboost, wenn eine schlechte Transplantatfunktion besteht („poor graft function“) und es deshalb zu einer kritischen Erniedrigung der Blutbildwerte gekommen ist.¹¹ Die Patientin oder der Patient benötigt dann eine erneute Gabe von Spenderstammzellen (einen sogenannten Stammzellboost), um die Wiederherstellung der Blutbildung und des Immunsystems zu beschleunigen.

Aufgrund geäußerter Befürchtungen, dass bei einem etwaigen Ausschluss der In-vitro-Aufbereitung zur T-Zell-Depletion die Herstellung eines Stammzellboost nicht mehr möglich sein könnte, hat der G-BA in seinem Beschluss ausdrücklich klargestellt, dass sich der Ausschluss der In-vitro-Aufbereitung nicht auf den Stammzellboost bezieht.

2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Spontanverlauf und Relevanz der Erkrankung

ALL und AML

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.

Bei der AML unterscheidet man grundsätzlich zwei 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.

Insgesamt stellen sowohl die ALL als auch die AML somit kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern umfassen unterschiedliche Subgruppen, die auch prognostisch sehr heterogen sind. Für beide Erkrankungen sind neben verschiedenen weiteren Risikofaktoren das Alter und das Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bzw. die Dauer der ersten Remission für die

11 Shahzad M, Siddiqui RS, Anwar I et al.: Outcomes with CD34-Selected Stem Cell Boost for Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther* 27 (10): 877–877, 2021 (doi: 10.1016/j.jtct.2021.07.012) (PMID: [34284148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34284148/))

Prognose relevant. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist in den ersten zwei Jahren nach der Initialbehandlung am höchsten.

Graft-versus-Host-Disease

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 kommen verschiedene Behandlungsansätze zum Einsatz (vgl. Abschnitt 2.2).

Therapeutische Alternativen

Bei der Betrachtung der therapeutischen Alternativen im gegenständlichen Beratungskontext geht es ausschließlich um die GvHD-Prophylaxe im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation. Die verschiedenen Formen der GvHD-Prophylaxe sind in Abschnitt 2.2 ausführlich dargestellt.

2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung

Die allogene SZT mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen wird ausschließlich stationär durchgeführt. Daher gelten die im Kapitel 2.4 dargestellten Betrachtungen nur für den Krankenhaus-Sektor, so dass die sektorübergreifende Bewertung der Notwendigkeit der sektorspezifischen Bewertung entspricht.

2.6 Gesamtbewertung

In der Gesamtschau gelangt der G-BA zu der Erkenntnis, dass der Nutzen einer allogenen Stammzelltransplantation mit alleiniger CD34-Selektion oder anderen Formen der In-vitro-Aufbereitung des Transplantats, wenn sie allein auf eine maximale, unspezifische Absenkung der Konzentration der T-Zellen abzielen, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) nicht als belegt anzusehen ist. Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen auch, dass die Anwendung dieser Form der in-vitro-Aufbereitung bei Transplantaten von HLA-identischen Familienspenden oder HLA-kompatiblen Fremdspenden nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Aus diesem Grund schließt der G-BA diese Methode aus dem Leistungskatalog der GKV aus. Ausgenommen von diesem Ausschluss ist die Anwendung der Methode bei Transplantaten haploidentischer Spenderinnen und Spender sowie bei Transplantaten von Spenderinnen oder Spendern (verwandt oder nicht verwandt) mit einem Mismatch von mindestens 2 HLA-Merkmalen. Wie in Abschnitt 2.2 dargestellt hat sich auch in dieser Konstellation die Gabe von Cyclophosphamid zur GvHD-Prophylaxe durchgesetzt. Dennoch kann die in vitro-Aufbereitung aufgrund des Wirkmechanismus in Fällen, bei denen

beispielsweise Cyclophosphamid nicht zum Einsatz kommen kann und Alternativen einer effektiven GvHD-Prophylaxe fehlen, erforderlich sein. Eine Systementscheidung trifft der G-BA an dieser Stelle angesichts fehlender zweifelsfreier Evidenz aber nicht. Der G-BA überlässt die Entscheidung für oder gegen die in-vitro-Aufbereitung vielmehr der medizinischen Entscheidung im Einzelfall.

Die Anwendung der Methode bei der Aufbereitung von sogenannten Stammzellboosts ist zwar nicht Gegenstand der Methodenbewertung. Zur Klarstellung wird diese Form der Anwendung vom Ausschluss ausdrücklich ausgenommen.

2.7 Aufhebung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Aussetzung der Bewertung der allogenen SZT mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen war durch den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der allogenen SZT mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 Verfo mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden.

Da die Aussetzung aufgehoben wird und zudem der G-BA davon ausgeht, dass die Methode ausschließlich von Leistungserbringern angeboten wird, die bereits Stammzelltransplantationen durchführen und über die dafür notwendigen strukturellen und personellen Voraussetzungen verfügen sowie die Anforderungen der Mindestmengen-Regelung des G-BA (*Mm-R, zuletzt geändert am 21. Dezember 2023 und in Kraft getreten am 15. Februar 2024*) einhalten, wird auch der damit verbundene Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung und der Verweis auf den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung (Nummer 11) in der Anlage „Richtlinien gemäß Abschnitt 2 Teil B“ der Richtlinie nach § 137 Absatz 3 SGB V zu Kontrollen des Medizinischen Dienstes nach § 275a SGB V aufgehoben.

2.8 Würdigung der Stellungnahmen

Im Stellungnahmeverfahren wurde von mehreren Experten und Expertinnen gerügt, dass der Begriff „unspezifische“ Absenkung der Konzentration der T-Zellen unpräzise und missverständlich sei. Es wurde darauf hingewiesen, dass in klinischen Studien neue Verfahren der selektiven T-Zell-Depletion erprobt werden, bei denen nur bestimmte T-Zell-Fraktionen aus dem Transplantat entfernt bzw. im Transplantat belassen werden. In diesem Zusammenhang sei auch vorstellbar, dass zunächst eine CD34-Selektion durchgeführt wird und anschließend dem Transplantat wieder bestimmte T-Zell- oder NK-Zell-Fraktionen zugefügt werden.

Entsprechend der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wurden folgende Änderungen im Beschlussentwurf vorgenommen:

In Abschnitt I Nummer 1 des Beschlussentwurfes wird der Satz 1 wie folgt geändert:

Allogene Stammzelltransplantation mit alleiniger CD34-Selektion oder anderen Formen der In-vitro-Aufbereitung des Transplantats, wenn sie allein auf eine maximale, unspezifische mögliche T-Zell-Depletion abzielen, durch die die Konzentration der T-Zellen unspezifisch abgesenkt werden soll bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML).

3. Bürokratiekostenermittlung

Mit vorliegendem Beschluss zur Aufhebung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung und der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie im Rahmen der allogenen SZT mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen werden bislang bestehende Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO abgeschafft:

Ausgehend von den bislang bezifferten Kosten für das gemäß § 4 geregelte Nachweisverfahren in den Folgejahren reduzieren sich mit Aufhebung des o. g. Beschlusses in der Fassung vom 20. Oktober 2022 die damit verbunden jährlichen Bürokratiekosten um 867 Euro.

Mit Aufhebung des Abschnitts 2 Teil B Nummer 11 der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie durch den o. g. Beschlusses entfallen zudem die jährlichen Bürokratiekosten in Höhe von 665 Euro, welche mit einer angemeldeten Kontrolle vor Ort in Form einer Stichprobenprüfung einhergehen.

Auch die Übermittlung der Daten zum klinischen Zustand von Patientinnen und Patienten an das Deutsche Register für Stammzelltransplantation gemäß Abschnitt 1 § 1 Absatz 3 entfällt künftig. Somit fallen die ursprünglich veranschlagten Bürokratiekosten in Höhe von 168 Euro nicht mehr an.

Des Weiteren entfällt mit Aufhebung des o. g. Beschlusses die Dokumentation von Teambesprechungen und die damit bisher einhergehenden jährlichen Bürokratiekosten in Höhe von 2.625 Euro.

Insgesamt entstehen infolge der Aufhebung des o. g. Beschlusses Entlastungen von jährlichen Bürokratiekosten in Höhe von geschätzt 4.325 Euro.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
17.03.2016	Plenum	Aussetzung des Bewertungsverfahrens aufgrund laufender Studien bis 01.07.2021 und Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung
17.06.2021	Plenum	Verlängerung der Aussetzung bis 31.12.2025
20.10.2022	Plenum	Neufassung der Maßnahmen zur Qualitätssicherung
12.10.2023	Plenum	Wiederaufnahme der Beratungen
23.05.2024	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
25.07.2024	UA MB	Anhörung
10.10.2024	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung des UA MB
22.11.2024	Plenum	Beschlussfassung

5. Fazit

Hinsichtlich der Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation mit alleiniger CD34-Selektion oder anderen Formen der In-vitro-Aufbereitung des Transplantats, wenn sie allein auf eine maximale, unspezifische T-Zell-Depletion abzielen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) ist der Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie (GvHD-Prophylaxe mit Calcineurininhibitoren + Antimetaboliten) oder im Vergleich zur neuen Option der GvHD-Prophylaxe mit hoch dosiertem Cyclophosphamid nach allogener SZT nach § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V nicht hinreichend belegt und sie weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, so dass sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich ist. Sie darf insoweit nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien erbracht werden.

Unberührt von diesem Ausschluss ist die Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit in-vitro-aufbereiteten Transplantaten bei folgenden Spendertypen:

- Transplantate haploidentischer Spenderinnen oder Spender
- Transplantate von Spenderinnen oder Spendern (verwandt oder nicht verwandt) mit einem Mismatch von mindestens 2 HLA-Merkmalen.

Nicht Gegenstand der Bewertung war die Aufbereitung von Stammzellen zum Stammzellboost.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 3 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken