



Abschlussbericht

**Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V
(Methoden Krankenhausbehandlung)**

**Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-
Aufbereitung (T-Zell-Depletion über
Positivanreicherung oder Negativselektion) des
Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und
akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen**

Verlängerung der Aussetzung

Stand: 17. Juni 2021

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	Rechtsgrundlage.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	2
A-2.1	Hintergrund.....	2
A-2.2	Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2016.....	2
A-2.3	Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage.....	3
A-2.3.1	Identifizierte abgeschlossene Studien	3
A-2.3.2	Identifizierte laufende Studien	3
A-2.4	Bewertung der aktuellen Studienlage	4
A-2.5	Würdigung der Stellungnahmen	4
A-3	Bürokratiekostenermittlung.....	5
A-4	Verfahrensablauf.....	5
A-5	Fazit.....	5
A-6	Beschluss.....	7
B	Stellungnahme der Fachberatung Medizin des G-BA.....	8
B-1	Sachverhalt	8
B-2	Methodisches Vorgehen.....	8
B-2.1	Literaturrecherchen	8
B-2.2	Auswahl der Fundstellen	9
B-3	Ergebnisse der Update-Recherche	9
B-3.1	Stand der aussetzungsbegründenden Studie	9
B-3.2	Ergebnisse der Studienregistersuche.....	10
B-3.3	Ergebnisse der Literaturrecherche	13
B-4	Fazit.....	13
B-5	Referenzen.....	14
B-6	Anhang.....	15
B-6.1	Cochrane Library am 05.05.2020	15
B-6.2	PubMed (Medline) am 05.05.2020.....	16
B-6.3	MEDLINE (OVID) am 05.05.2020	18
B-6.4	Embase (OVID) am 05.05.2020.....	20
B-6.5	U.S. National Institutes of Health am 12.05.2020.....	22
B-6.6	WHO International Clinical Trials Platform (ICTRP) am 13.05.2020	22
B-6.7	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) am 13.05.2020.....	22

B-6.8	Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) am 13.05.2020	22
C	Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA.....	24
C-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	24
C-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	24
C-3	Allgemein Hinweise für die Stellungnehmer	24
C-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen.....	25
C-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
C-5.1	Beschlussentwurf	27
C-5.2	Tragende Gründe	28
C-6	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen	34
C-7	Mündliche Stellungnahmen	35
C-8	Würdigung der Stellungnahmen	35
C-9	Anhang: Stellungnahmen	36
C-9.1	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI).....	36
C-9.2	Schriftliche Stellungnahme der Firma Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG.....	37
C-9.3	Schriftliche Stellungnahme der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)	38
C-10	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatischer Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
FB Med	Fachberatung Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GO	Geschäftsordnung
GvHD	graft-versus-host disease
HTA	health technology assessment
ISRCTN registry	International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHMe-RL	Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
PBSC	peripheral blood stem cell
RCT	randomised clinical trial
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-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).

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Hintergrund

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 Beschluss vom 17. März 2016 im Hinblick auf eine geplante Studie bis zum 1. Juli 2021 ausgesetzt. Dieser Aussetzungsbeschluss war 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 Nr. 2 SGB V, der gemäß § 4 dieses Beschlusses mit Wirkung vom 2. Juli 2021 außer Kraft tritt.

A-2.2 Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2016

In den Tragenden Gründen zur Aussetzung am 17. März 2016 wird ausgeführt:

„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 allogene 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-2.3 Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden seit der Aussetzung 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.

Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf der zuletzt am 28. September 2020 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten Update-Recherche (siehe Zusammenfassende Dokumentation/Abschlussbericht).

A-2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Durch die Update-Recherche der Fachberatung Medizin wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

A-2.3.2 Identifizierte laufende Studien

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 Nummern 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 gefunden¹: 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 Kurzkurs-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

1 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970096>

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.

A-2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

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. Ziffer 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 Ziffer 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 Ziffer 1 aufgeführten multizentrischen RCT im September 2021 bleibt zu prüfen, ob eventuell früher eine Nutzenbewertung auf einer geeigneten Studiengrundlage durchgeführt werden kann.

A-2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel C des Abschlussberichts dokumentiert.

Aufgrund der Zustimmungen der Stellungnahmen ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

A-3 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

A-4 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/wichtige Eckdaten
17.03.2016	Plenum	Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 01.07.2021
26.07.2018	UA MB	Sachstandsbericht
26.11.2020	UA MB	Sachstandsbericht
22.02.2021	BAnz	Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
25.03.2021	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Beratung der Beschlussunterlagen zur Verlängerung der Aussetzung bis 31.12.2025 • Bestimmung der Stellungnahmeberechtigten • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
15.04.2021	DGI	Schriftliche Stellungnahme
21.04.2021	Miltenyi Biotec	Schriftliche Stellungnahme
22.04.2021		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
23.04.2021	DAG-HSZT	Verfristete, schriftliche Stellungnahme
27.05.2021	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der Stellungnahmen • abschließende Beratungen im UA MB
17.06.2021	Plenum	Beschluss zur Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 31.12.2025

A-5 Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur allogenen SZT mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen wird bis zum 31. Dezember 2025 verlängert. Um ein nahtloses Anknüpfen zu gewährleisten, tritt der Beschluss mit Wirkung vom 2. Juli 2021 in Kraft.

Der mit der Aussetzung verbundene „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 Nr. 2 SGB V tritt mit Ablauf des 1. Juli 2021 außer Kraft. Die Regelungen zur Qualitätssicherung sollen zu einem späteren Zeitpunkt, nach Abschluss der diesbezüglichen Beratungen, angepasst und erneut beschlossen werden.

Berlin, den 17. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-6 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz am 27. August 2021 (BAnz AT 27.08.2021 B4)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:**

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

Vom 17. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2021 beschlossen, die Anlage II der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. November 2020 (BAnz AT 19.02.2021 B6) geändert worden ist wie folgt zu ändern:

- I. Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird wie folgt geändert:
In Nummer 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] wird die Angabe „1. Juli 2021“ ersetzt durch die Angabe „31. Dezember 2025“ und der Klammerzusatz „(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“ gestrichen.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt mit Wirkung vom 2. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Stellungnahme der Fachberatung Medizin des G-BA

B-1 Sachverhalt

Das Bewertungsverfahren der ‚allogenen Stammzelltransplantation (SZT) mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie und akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen‘ wurde mit Beschluss vom 17.03.2016 bis zum 01.07.2021 ausgesetzt. Der letzte Sachstandsbericht wurde am 11.06.2018 erstellt (Stellungnahme FBMed vom 13.04.2018).

Zur Überprüfung, ob die Beratungen wiederaufgenommen werden müssen oder ob weiterhin die Voraussetzungen für die Aussetzung vorliegen, wurde die FBMed beauftragt:

- eine Update-Recherche nach Evidenz (Evidenzstufen I und II) zur allogenen SZT mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen durchzuführen,
- den Stand der geplanten bzw. laufenden Studien, die im Sachstandsbericht vom 11.06.2018 genannt sind, darzustellen und
- in Studienregistern neue laufende und geplante RCTs zu ermitteln.

B-2 Methodisches Vorgehen

B-2.1 Literaturrecherchen

Für die Stellungnahme wurde eine systematische Literaturrecherche nach evidenzbasierten Leitlinien, systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und RCTs zur Indikation Stammzelltherapie bei AML und ALL durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf den Zeitraum Januar 2018 bis Mai 2020 eingeschränkt und die Recherche am 12.05.2020 abgeschlossen. Folgende Datenbanken und Internetseiten wurden dafür durchsucht: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed, Ovid), Embase (Ovid) sowie in den klinischen Studienregistern von U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov), International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS). Weiterhin wurden die Seiten von Leitlinien.de, AWMF, ECRI, NICE, TRIP, SIGN durchsucht, ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategien ist im Anhang der Stellungnahme dokumentiert.

Die Updaterecherche ergab insgesamt 579 Treffer.

Über die Studienregistersuche wurde – zusätzlich zur aussetzungsbegründenden Studie – eine laufende Studie identifiziert.

B-2.2 Auswahl der Fundstellen

Die durch die Recherche ermittelten Treffer wurden einem zweistufigen Auswahlprozess (Screening) unterzogen. Im 1. Screening erfolgte eine Prüfung nach Titel und Abstract. Die hierbei eingeschlossenen 29 Treffer wurden im Volltext auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung geprüft (2.Screening). Insgesamt konnte keine neue Studie identifiziert werden. Es wurde ein neuer Eintrag in Studienregistern in die vorliegende Stellungnahme aufgenommen.

B-3 Ergebnisse der Update-Recherche

B-3.1 Stand der aussetzungsbezüglichen Studie

Die aussetzungsbezügliche Studie mit dem Titel „*A Randomized, Multi-center, Phase III Trial of Calcineurin Inhibitor-Free Interventions for Prevention of Graft-versus Host-Disease*“ (**NCT02345850**; BMT-CTN Protocol [3]) hat die Rekrutierungsphase abgeschlossen. September 2020 wird als geschätztes Datum für die vollständige Erhebung des primären Endpunktes² und September 2021 als geschätztes Datum für den Studienabschluss³ angegeben (last update posted: 25. Februar 2020).

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. Aktuell sind 346 Patientinnen und Patienten in der Studie eingeschlossen (geplant waren 345 Patientinnen und Patienten: 115 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 Patientinnen und Patienten werden 2 Jahre nachbeobachtet; primärer Endpunkt ist eine Kombination aus chronischer GvHD und rezidivfreiem 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 (siehe Tabelle 1; Nr. 1).

² Estimated primary completion date

³ Estimated study completion date

B-3.2 Ergebnisse der Studienregistersuche

Über die Studienregistersuche wurde eine auftragsrelevante neue Studie gefunden:

- **NCT03970096**

Die multizentrische randomisierte kontrollierte Phase II Studie **NCT03970096** [1] mit dem Titel „*Graft Versus Host Disease – Reduction Strategies for Donor Blood Stem Cell Transplant Patients With Acute Leukemia*“ startete am 19. November 2019. Das Studienende ist für den 1. August 2024 geplant [last update posted: 7. September 2020].

In diese Studie sollen Patientinnen und Patienten mit akuter Leukämie (ALL, AML, andere akute Leukämien oder verwandte Neoplasien) eingeschlossen werden, die allogent transplantiert werden sollen und für die Transplantate in Form von peripheren Blutstammzellen eines HLA-identischen Familienspenders oder eines HLA-kompatiblen Fremdsponders zur Verfügung stehen.

In die vierarmige Phase II Studie sollen 160 Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 50 Jahren eingeschlossen werden.

Ziel der Studie ist der Vergleich der folgenden GvHD-Prophylaxemethoden:

Arm A: CD34+ angereicherte und CD45RA+ depletierte allogene Stammzellen aus peripherem Blut (PBSC)

Arm B: CD34+-angereicherte allogene Stammzellen aus peripherem Blut (PBSC)

Arm C: Unmanipuliertes Transplantat aus peripherem Blut (PBSC) mit Cyclophosphamid-Gabe an Tag +3 und +4 und Tacrolimus ab Tag +5 nach Stammzelltransplantation.

Arm D: Unmanipuliertes Transplantat aus peripherem Blut (PBSC) mit Methotrexat an Tag +1, +3, +6 und +11 nach Stammzelltransplantation. Sofern kein GvHD Grad II-IV zu Tag 50 vorliegt, wird Tacrolimus (oder Zyklosporin oder Sirolimus) in monatlichen Schritten ausgeschlichen.

Die Patientinnen und Patienten werden 2 Jahre nachbeobachtet; primärer Endpunkt ist eine Kombination aus GvHD und rezidivfreiem Überleben. In allen vier Studienarmen werden periphere Blutstammzellen als Transplantate verwendet. In den Studienarmen A und B wird eine In-vitro-Aufarbeitung durchgeführt (siehe Tabelle 1; Nr. 2).

- **NCT 02999854**

Die Studie **NCT 02999854** (HATCY | CR-AIR-009 | 2016-004672-21 [2]) war in der STN der FBMed vom 13. April 2018 als neue auftragsrelevante Studie, die über die Studienregistersuche gefunden wurde, aufgeführt. Das geplante Studienende war Mai 2020.

Diese Studie mit dem Titel: „*Safety and Efficacy of ATIR101 as Adjunctive Treatment to Blood Stem Cell Transplantation From a Haploidentical Family Donor Compared to Post-transplant Cyclophosphamide in Patients With Blood Cancer (HATCY)*“ wurde im 4. Quartal 2019 vorzeitig abgebrochen:

In einer Pressemitteilung der Firma Kiadis⁴– dem Sponsor der Studie – findet sich folgende Information: „**Amsterdam, The Netherlands, 12 November 2019 – Kiadis Pharma N.V. (“Kiadis Pharma” or the “Company”)** (Euronext Amsterdam and Brussels: KDS):

Arthur Lahr, CEO of Kiadis Pharma “As part of our strategic portfolio review, we reviewed progress of our phase 3 study, which was designed to show superiority of ATIR101 over the PTCy protocol. We identified that in the phase 3 a higher percentage of patients than expected dropped out of the study before receiving ATIR101. We subsequently collected additional recent external data, which show that outcomes with PTCy have better survival and lower severe GvHD than literature showed when we designed and started the phase 3 study. Based on these data, we no longer believe that the phase 3 ATIR study as currently designed with 250 patients can demonstrate superiority over PTCy and at a minimum would require a much larger trial. In the best interest of patients, we have therefore taken the decision to discontinue the ATIR101 study with immediate effect and are proceeding with close down activities.”

4 [URL:https://www.kiadis.com/for-investors/press-releases/single-press-release/?1945703](https://www.kiadis.com/for-investors/press-releases/single-press-release/?1945703) (letzter Zugriff: 21.09.2020)

Tabelle 1: Studienregistersuche (laufende oder geplante RCTs)

Nr.	Titel / NCT	Phase/ Status	Patienten-zahl	Prüfintervention (Dosis)	Ort der Studien-durchführung	Abschluss	Primärer Endpunkt	Datum der Registration
1	Calcineurin Inhibitor-Free Interventions for Prevention of Graft-versus-Host Disease (BMT CTN 1301) NCT02345850	Phase 3, active, not recruiting	346 Pat. ALL, MDS 1 - 65 y	<u>Procedure:</u> Unmanipulated Bone Marrow Graft with Tacrolimus/Methotrexate <u>Procedure:</u> Mobilized CD34-selected Peripheral Blood Stem Cell graft <u>Procedure:</u> Unmanipulated Bone Marrow Graft with Cyclophosphamide Drug: Cyclophosphamide Drug: Tacrolimus Drug: Methotrexate	Multicentric; USA	09/2021	Chronic GvHD-free relapse-free survival (CRFS) probability [time frame: 2 years] Intention-to-treating CRFS as a time to event variable.	Start date: 08/2015 Last update posted: 25/02/2020 URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345850
2	Graft Versus Host Disease-Reduction Strategies for Donor Blood Stem Cell Transplant Patients With Acute Leukemia NCT03970096	Phase 2, recruiting	160 Pat. ALL, AML, other acute leukemia or related neoplasm 1 - 50 y	<u>Arm A:</u> CD34+ enriched CD45RA-depleted donor T-lymphocytes <u>Arm B:</u> CD34+ enriched PBSC <u>Arm C:</u> Unmanipulated PBSC with Cyclophosphamide <u>Arm D:</u> Unmanipulated PBSC with Methotrexat and Tacrolimus	Multicentric; USA	08/2024	Graft versus host disease (GvHD)-free relapse-free survival (RFS) [Time Frame: At 2 years]	Start date: 11/2019 Last update posted: 07/09/2020 URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03970096

B-3.3 Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Rahmen dieser Update-Recherche wurden für den Suchzeitraum von Januar 2018 bis Mai 2020 keine relevanten Publikationen auf Ebene der Evidenzstufen I und II nach VerFO § 11 identifiziert.

B-4 Fazit

Im Rahmen der Update-Recherche wurde keine neue Evidenz auf den Evidenzstufen I und II für die vorliegende Fragestellung gefunden.

Über die Suche in Studienregistern konnte eine neue auftragsrelevante Studie identifiziert werden, deren Abschluss für August 2024 geplant ist.

Eine Studie, die in der STN vom 13. April 2018 als neue auftragsrelevante Studie aufgeführt war, wurde Ende 2019 von Kiadis vorzeitig abgebrochen.

Bzgl. der aussetzungsbegründenden Studie wird der September 2021 weiterhin als voraussichtliches Datum für den Studienabschluss genannt.

B-5 Referenzen

1. **Fred Hutchinson Cancer Research Center.** Graft versus host disease-reduction strategies for donor blood stem cell transplant patients with acute leukemia; NCT03970096 [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.09.2020. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970096>
2. **Kiadis Pharma.** Safety and Efficacy of ATIR101 as adjunctive treatment to blood stem cell transplantation from a haploidentical family donor compared to post-transplant cyclophosphamide in patients with blood cancer; NCT02999854 [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.11.2019. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02999854>.
3. **National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).** Calcineurin inhibitor-free interventions for prevention of graft-versus-host disease (BMT CTN 1301); NCT02345850 [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.02.2020. [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02345850>.

B-6 Anhang**Recherchestrategien****B-6.1 Cochrane Library am 05.05.2020**

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 5 of 12, May 2020,
 Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2020

c	Suchfrage
1	[mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"]
2	[mh "Leukemia, Myeloid, Acute"]
3	leuk*mia* OR leuc*mia*:ti,ab,kw
4	a*ute:ti,ab,kw
5	(lymphat* OR lymphocyt* OR lymphoblast*):ti,ab,kw
6	lymphoid NEXT leuk*mia:ti,ab,kw
7	#3 AND #5
8	#6 OR #7
9	#8 AND #4
10	#1 OR #9
11	(myeloid* OR myelocyt* OR myeloblast* OR myelogen* OR granulocytic* OR nonlymphocytic* OR ("non lymphoid*") OR nonlymphoblastic* OR non next lymphocytic* OR non next lymphoblastic*):ti,ab,kw
12	#11 AND #3 AND #4
13	(aml OR anll):ti,ab,kw
14	#12 OR #13
15	#2 OR #14
16	#10 OR #15
17	[mh "Bone Marrow Transplantation"] OR [mh "Stem Cell Transplantation"] OR [mh "Transplantation, Homologous"] OR [mh "Hematopoietic Stem Cell Transplantation"] OR [mh "Hematopoietic Stem Cells"]
18	(graft* OR allograft* OR homograft* OR transplant* OR h*matopoietic*):ti,ab,kw
19	#17 OR #18
20	#16 AND #19
21	#20 Publication Year from Jan 2018 to present
22	[mh "Bone Marrow Purging"] OR [mh "Lymphocyte Depletion"] OR [mh "Hematopoietic Stem Cell Mobilization"]
23	((t-cell OR lymphocyt*) AND deplet*) OR tcd):ti,ab,kw
24	AC133*:ti,ab,kw OR AC 133*:ti,ab,kw OR CD133*:ti,ab,kw OR CD 133*:ti,ab,kw OR CD34*:ti,ab,kw OR CD 34*:ti,ab,kw
25	[mh „graft vs host disease“]
26	(haploidentical* OR gvhd* OR (graft AND host)):ti,ab,kw
27	((monoclonal* OR specific*) AND (antibod* OR antigen*)):ti,ab,kw
28	(purg* OR in-vitro OR invitro):ti,ab,kw
29	{OR #22-#28}
30	#20 AND #29
31	#30 Publication Year from 2018 to present

B-6.2 PubMed (Medline) am 05.05.2020gesuchte Dokumenttypen: HTA SR LL RCT CTFilter: RCT - Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomized trials in MEDLINE5

SR: FB-Med

Suchzeitraum: 2018-Current

#	Suchfrage
1	Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia- Lymphoma[mh]
2	(akut*[tiab]) OR acut*[tiab]
3	((leukemia*[tiab]) OR leukaemia*[tiab]) AND (((lymphat*[tiab]) OR lymphocyt*[tiab]) OR lymphoblast*[tiab])
4	(lymphoid leukemia[tiab]) OR lymphoid leukaemia[tiab]
5	(#3 OR #4) AND #2
6	#1 OR #5
7	Leukemia, Myeloid, Acute[mh]
8	((leukemia*[tiab]) OR leukaemia*[tiab]) AND (((((((myeloid*[tiab]) OR myelocyt*[tiab]) OR myeloblast*[tiab]) OR myelogen*[tiab]) OR granulocytic[tiab]) OR nonlymphocytic[tiab]) OR nonlymphoblastic[tiab]) OR non-lymphocytic[tiab]) OR non-lymphoblastic[tiab])
9	(aml[tiab]) OR anll[tiab]
10	#7 OR (#8 AND #2) OR #9
11	#6 OR #10
12	(((((Bone Marrow Transplantation[mh]) OR Stem Cell Transplantation[mh]) OR Transplantation, Homologous[mh]) OR Hematopoietic Stem Cell Transplantation[mh]) OR Hematopoietic Stem Cells[mh])
13	((((((((((transplant[tiab]) OR transplants[tiab]) OR transplantation[tiab]) OR transplantations[tiab]) OR transplanted[tiab]) OR graft*[tiab]) OR allograft*[tiab]) OR homograft*[tiab]) OR hematopoietic*[tiab]) OR haematopoietic*[tiab])
14	#12 OR #13
15	#11 AND #14
16	(graft vs host disease[mh]) OR (haploidentical*[tiab] OR gvhd*[tiab] OR (graft[tiab] and host[tiab]))
17	((Bone Marrow Purging[mh]) OR Lymphocyte Depletion[mh]) OR ((t-cell[tiab] OR lymphocyt*[tiab]) AND deplet*[tiab]) OR tcd[tiab]
18	AC133*[tiab] OR (AC 133*[tiab])
19	CD133*[tiab] OR (CD 133*[tiab])
20	(CD34*[tiab]) OR CD 34*[tiab]
21	(monoclonal*[tiab] OR specific*[tiab]) AND (antibod*[tiab] or antigen*[tiab])
22	((purg*[tiab]) OR in-vitro[tiab]) OR invitro[tiab]
23	Hematopoietic Stem Cell Mobilization[mh] OR (Stem Cell mobilization[tiab])
24	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23
25	#15 AND #24
26	#25 NOT Medline[sb]
27	#26 AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

5 Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; Version 5.1.0 [updated March 2011, Filter aus 2008]. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

28 RCT	(#27) AND ((((((((((randomized controlled trial[pt]) OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR drug therapy[MeSH Subheading]) OR randomly[tiab]) OR randomised[tiab]) OR trial[tiab]) OR groups[tiab]) NOT ((animals[mh]) NOT humans[mh]))
29 SR	(#27) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))

B-6.3 MEDLINE (OVID) am 05.05.2020

Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Medline Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present (OVID)6 am 04.05.2020

gesuchte Dokumenttypen: HTA SR LL RCT CT

Filter: SR: Wong7 – High specificity strategy
 SR: BMJ Clinical Evidence Filter (minimal erweitert)
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>

RCT: Cochrane highly sensitive search strategy for identifying randomized trials in MEDLINE8

Suchzeitraum 2018-Current

#	Suchfrage
1	exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/
2	a#ut*.ti,ab.
3	(leuk?emia* and (lymphat* or lymphocyt* or lymphoblast*)).ti,ab.
4	(lymphoid leuk?emia).ti,ab.
5	(or/3,4) and 2
6	or/1,5
7	exp Leukemia, Myeloid, Acute/
8	(leuk?emia* and (myeloid* or myelocyt* or myeloblast* or myelogen* or granulocytic or nonlymphocytic or nonlymphoblastic or non-lymphocytic or non-lymphoblastic)).ti,ab.
9	(aml or anll).ti,ab.
10	2 and 8
11	or/6,7,9-10
12	exp Bone Marrow Transplantation/
13	exp Stem Cell Transplantation/
14	exp Transplantation, Homologous/
15	exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/
16	exp Hematopoietic Stem Cells/
17	(transplant* or graft* or allograft* or homograft* or h?ematopoietic*).ti,ab.
18	or/12-17
19	11 and 18
20	exp graft vs host disease/
21	(haploidentic* or gvhd* or (graft and host)).ti,ab.
22	exp Bone Marrow Purging/
23	exp Lymphocyte Depletion/
24	((t-cell or lymphocyt*) and deplet*).ti,ab.
25	tcd.ti,ab.
26	(ac133* or ac 133* or cd34* or cd 34* or cd133* or cd 133*).ti,ab.

6 Ggf. Datenbankauswahl für Medline anpassen!

7 Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

8 Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; Version 5.1.0 [updated March 2011, Filter aus 2008]. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.

27	Antigens, CD34/
28	((monoclonal* or specific*) and (antibod* or antigen*)).ti,ab.
29	(purg* or in?vitro).ti,ab
30	exp Hematopoietic Stem Cell Mobilization/
31	or/20-30
32	19 and 31
33	limit 32 to yr="2014 -Current"
34	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or randomi#ed.ti,ab. or trial.ti.) not (exp animals/ not humans.sh.)
35	33 and 34
36	cochrane database of systematic reviews.jn.
37	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
38	meta analysis.pt.
39	or/36-38
40 wong	33 and 39
41 SR	(((medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or (hand adj2 search\$) or (manual\$ adj2 search\$) or electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$ or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.) and (review or review,tutorial or review, academic).pt.) or meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$ or (systematic\$ adj5 review\$) or (systematic\$ adj5 overview\$) or (quantitativ\$ adj5 review\$) or (quantitativ\$ adj5 overview\$) or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$) or (methodologic\$ adj5 review\$) or (methodologic\$ adj5 overview\$) or (integrative research review\$ or research integration)).tw,sh. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database* or computer*)) or ((data adj3 extract*) or extracted data or (systematic* adj2 search*))).ti,ab.
42 BMJ	33 and 41
SR	40 r 42

B-6.4 Embase (OVID) am 05.05.2020

gesuchte Dokumenttypen: HTA SR LL RCT CT

Filter:

RCT: BMJ Clinical Evidence Filter (FBMed Ergänzung: ohne conference abstracts/proceedings)
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>

SR: BMJ Clinical Evidence Filter -
<http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>

Suchzeitraum: 2018-current

#	Suchfrage
1	exp acute lymphoblastic leukemia/
2	a#ut*.ti,ab.
3	(leuk?emia* and (lymphat* or lymphocyt* or lymphoblast*)).ti,ab.
4	(lymphoid leuke?mia).ti,ab.
5	(or/3,4) and 2
6	or/1,5
7	exp Leukemia, Myeloid, Acute/
8	(leuke?mia* and (myeloid* or myelocyt* or myeloblast* or myelogen* or granulocytic or nonlymphocytic or nonlymphoblastic or non-lymphocytic or non-lymphoblastic)).ti,ab.
9	(aml or anll).ti,ab.
10	2 and 8
11	or/6,7,9-10
12	exp Bone Marrow Transplantation/ or exp allogeneic stem cell transplantation/ or exp allogenic bone marrow transplantation/ or exp allograft/ or exp allotransplantation/ or exp Stem Cell Transplantation/ or exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/
13	(transplant* or graft* or allograft* or homograft* or h?ematopoietic* or allotransplant*).ti,ab.
14	or/12-13
15	11 and 14
16	exp graft vs host disease/
17	(haploidentic* or gvhd* or (graft and host)).ti,ab.
18	exp Bone Marrow Purging/ or exp Lymphocyte Depletion/
19	((t-cell or lymphocyt*) and deplet*).ti,ab.
20	tcd.ti,ab.
21	(ac133* or ac 133* or cd34* or cd 34* or cd133* or cd 133*). ti,ab. or CD133 antigen/
22	cd34 antibody/ or cd34 antigen/
23	((monoclonal* or specific*) and (antibod* or antigen*)).ti,ab.
24	(purg* or in?vitro).ti,ab
25	exp Hematopoietic Stem Cell Mobilization/
26	or/16-25
27	15 and 26
28	limit 27 to yr="2018 -Current"
29	((random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/) not ((animal\$ not human\$).sh,hw. or ((book or conference paper or editorial or letter or review).pt. not exp randomized controlled trial/) or ((random sampl\$ or random

	digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not exp randomized controlled trial/) not (conference abstract or conference proceeding).pt.
30 RCT	28 and 29
31	((exp review/ or exp meta analysis/ or exp "Systematic Review"/ or (literature adj3 review\$).ti,ab.) and ((medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane).ti,ab. or RETRACTED ARTICLE/)) or (systematic\$ adj2 (review\$ or overview)).ti,ab. or (meta?anal\$ or meta anal\$ or meta-anal\$ or metaanal\$ or metanal\$).ti,ab. or ((search* and (medline or medlars or embase or pubmed or cinahl or amed or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or scisearch or cochrane or database*)) or (data extraction or (systematic* adj2 search*))).ti,ab.
32 SR	28 and 31

Recherche in Studienregistern

B-6.5 U.S. National Institutes of Health am 12.05.2020

Search 1:

Other terms | interventional studies | Condition or disease | Intervention/treatment

t-cell AND ((depleted OR depletion) OR device* OR gvhd) | Interventional Studies | Leukemia OR leukaemia OR (Graft Versus Host Disease) | Transplant* OR stem cell* OR bone marrow | Phase 2, 3, 4 | Start date on or after 01/01/2018 | First posted on or after 01/01/2018 | Last update posted on or after 01/01/2018

Applied Filters: Interventional Phase 2 Phase 3 Phase 4

Search 2:

Interventional Studies | "Graft Versus Host Disease" OR Acute Lymphoid Leukemia OR Acute Myeloid Leukemia | Transplant* OR Hematopoietic stem cell* OR allogeneic bone marrow | Phase 2, 3, 4 | Start date on or after 01/01/2018 | First posted on or after 01/01/2018 | Last update posted on or after 01/01/2018

Applied Filters: Interventional Phase 2 Phase 3 Phase 4

B-6.6 WHO International Clinical Trials Platform (ICTRP) am 13.05.2020

Search 1:

Ti: acute myeloid leukaemia
OR Co: Hematopoietic OR Allogeneic
AND IN: stem cell transplant*
01/01/2018

Search 2:

Ti: acute lymphocytic leukaemia OR ALL
OR Co: Hematopoietic OR Allogeneic
AND IN: stem cell transplant*

B-6.7 International Standard Randomised Controlled Trial Number Registry (ISRCTN registry) am 13.05.2020

Suchstrings:

Text search: acute myeloid leukaemia OR AML OR ALL

Cond: Hematopoietic OR allog*

Inter.: stem cell transplant*

Date applied: 01/01/2018 31/05/2020

B-6.8 Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) am 13.05.2020

Suchstrings:

Suchbegriff: allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation OR HSCT

Untersuchte Krankheit/Gesundheitsproblem: AML OR ALL OR akuter lymphatischer Leukämie OR akuter myeloischer Leukämie

Studientyp: Interventionell

Erstregistrierung: 01.01.2018 - current

C Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA

C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat in seiner Sitzung am 25. März 2021 folgende 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 Absatz 5 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel C-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch.
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Feststellung zur Beteiligung der Strahlenschutzkommission gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

C-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB hat in Delegation für das Plenum nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) und 1. Kapitel § 10 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerFO) in seiner Sitzung am 25. März 2021 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie § 92 Absatz 7d SGB V vor seiner Entscheidung über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie einzuleiten.

Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 25. März 2021 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben. Die Stellungnahmefrist endete am 22. April 2021.

C-3 Allgemein 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 Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

C-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer	22.04.2021	Org./Inst. verzichtet auf die Abgabe einer SN
SSK	21.04.2021	Org./Inst. verzichtet auf die Abgabe einer SN
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Keine schriftliche SN abgegeben	
Deutsche Gesellschaft für Immungenetik (DGI)	15.04.2021	Org./Inst. verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen SN
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	Keine schriftliche SN abgegeben	
von AWMF bestimmt		
keine		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)	23.04.2021	Org./Inst. verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen SN
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)	Keine schriftliche SN abgegeben	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
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 CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	13.04.2021	Org./Inst. verzichtet auf die Abgabe einer SN
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		Keine schriftliche SN abgegeben
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Miltenyi Biotec GmbH	21.04.2021	Org./Inst. verzichtet auf die Abgabe einer mündlichen SN

C-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

C-5.1 Beschlussentwurf

Stand: 25.03.2021

Beschlussentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom T. Monat 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat 2021 beschlossen, die Anlage II der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), wie folgt zu ändern:

- I. Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird wie folgt geändert:

In Nummer 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] wird das Datum „1. Juli 2021“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2025“ und der Klammerzusatz „(verbunden mit Beschluss zur Qualitätssicherung gemäß § 136 SGB V)“ gestrichen.
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt mit Wirkung vom 2. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den T. Monat 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-5.2 Tragende Gründe

Stand 25.03.2021



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro- Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie

Vom T. Monat 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2016.....	3
2.3	Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage.....	3
2.3.1	Identifizierte abgeschlossene Studien.....	4
2.3.2	Identifizierte laufende Studien.....	4
2.4	Bewertung der aktuellen Studienlage.....	5
2.5	Würdigung der Stellungnahmen.....	5
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	5
4.	Verfahrensablauf.....	6
5.	Fazit.....	6

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:

4. 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,
5. 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,
6. die Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Auf der Grundlage eines Antrags zur Überprüfung der 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 Beschluss vom 17. März 2016 im Hinblick auf eine geplante Studie bis zum 1. Juli 2021 ausgesetzt. Dieser Aussetzungsbeschluss war 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 Nr. 2 SGB V, der gemäß § 4 dieses Beschlusses mit Wirkung vom 2. Juli 2021 außer Kraft tritt.

2.2 Studienlage bei der Aussetzung im Jahr 2016

In den Tragenden Gründen zur Aussetzung am 17. März 2016 wird ausgeführt:

„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 allogene 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:

4. CD34-selektiertes, T-Zell-depletiertes Transplantat von peripheren Blutstammzellen.
5. Unmanipuliertes Transplantat von Knochenmarkstammzellen mit Cyclophosphamid 50 mg/kg an Tag +3 und +4 nach Stammzelltransplantation.
6. 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.“

2.3 Entwicklung der Studienlage seit Verlängerung der Aussetzung und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurden seit der Aussetzung 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.

Die Bewertung der gegenwärtigen Studienlage beruht auf der zuletzt am 28. September 2020 durch die Fachberatung Medizin durchgeführten Update-Recherche (siehe Zusammenfassende Dokumentation/Abschlussbericht).

2.3.1 Identifizierte abgeschlossene Studien

Durch die Update-Recherche der Fachberatung Medizin wurden keine Ergebnis-Publikationen von zur Nutzenbewertung geeigneten Studien identifiziert.

2.3.2 Identifizierte laufende Studien

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 Nummern 1), und ein RCT, das im aktuellen Update 2020 neu identifiziert wurde (folgende Nummer 2).

3. 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.
4. Im Rahmen der aktuellen Studienregistersuche wurde ein zusätzliches laufendes multizentrisches RCT gefunden⁹: 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 Kurzkurs-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 Kurzkurs-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.

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970096>

2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

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. Ziffer 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 Ziffer 1 dargestellten aussetzungsbegründenden 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 Ziffer 1 aufgeführten multizentrischen RCT im September 2021 bleibt zu prüfen, ob eventuell früher eine Nutzenbewertung auf einer geeigneten Studiengrundlage durchgeführt werden kann.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

3. Büroriekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Büroriekosten.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/wichtige Eckdaten
17.03.2016	Plenum	Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 01.07.2021

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/wichtige Eckdaten
26.07.2018	UA MB	Sachstandsbericht
26.11.2020	UA MB	Sachstandsbericht
22.02.2021	BAnz	Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
25.03.2021	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Beratung der Beschlussunterlagen zur Verlängerung der Aussetzung bis 31.12.2025 • Bestimmung der Stellungnahmeberechtigten • Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
		<i>Stellungnahme von</i>
		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
27.05.2021	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Anhörung • Würdigung der Stellungnahmen • abschließende Beratungen im UA MB
	Plenum	Beschluss zur Änderung der KHMe-RL: Verlängerung der Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis 31.12.2025

5. Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur allogenen SZT mit In-vitro-Aufbereitung (T-Zell-Depletion über Positivanreicherung oder Negativselektion) des Transplantats bei ALL und AML bei Erwachsenen wird bis zum 31. Dezember 2025 verlängert. Um ein nahtloses Anknüpfen zu gewährleisten, tritt der Beschluss mit Wirkung vom 2. Juli 2021 in Kraft.

Der mit der Aussetzung verbundene „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 Nr. 2 SGB V tritt mit Ablauf des 1. Juli 2021 außer Kraft. Die Regelungen zur Qualitätssicherung sollen zu einem späteren Zeitpunkt, nach Abschluss der diesbezüglichen Beratungen, angepasst und erneut beschlossen werden.

Berlin, den 17. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-6 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Stellungnehmer	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
DAG-HSZT	keine		Es wird keine Änderung des Beschlussentwurfes vorgeschlagen.	Keine Änderung
DGI	Die DGI ist mit der Beschlussvorlage in der aktuellen Form einverstanden.	Wir teilen die vorgetragene Einschätzung, insbesondere im Hinblick auf die Relevanz der Studie NCT03970096 (Anlage 2, Absatz 2.4).	Der Beschlussentwurf zur Änderung der KHMe-RL wird begrüßt.	Keine Änderung
Miltenyi Biotec B.V & Co. KG	Wir stimmen der Aussetzung des Verfahrens nach § 137c SGB V bis zum 31. Dezember 2025 gemäß § 7 Absatz 3 Satz 4 MBVerfV, § 14 Absatz 1 Satz 1 VerfO zu, da der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass wesentliche Studienergebnisse bis zu dem o.g. Datum vorliegen werden.	Die neu identifizierte Studie NCT03970096 ist für den deutschen Versorgungskontext in der Tat relevant, so dass die Ergebnisse in die Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses einfließen sollten. Daher sollte das für den 1. August 2024 geplante Studienende der Studie NCT03970096 mit dem Titel „Graft Versus Host Disease – Reduction Strategies for Donor Blood Stem Cell Transplant Patients With Acute Leukemia“ abgewartet werden und das Verfahren bis zum 31. Dezember 2025 ausgesetzt werden.		

C-7 Mündliche Stellungnahmen

Die stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, verzichten auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme. Deshalb hat die Anhörung nicht stattgefunden.

C-8 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der Zustimmungen der Stellungnahmen ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

C-9 Anhang: Stellungnahmen

C-9.1 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI)

Stellungnahme zur allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen

Deutsche Gesellschaft für Immungenetik	
2021-04-09	
Stellungnahme Änderungsvorschlag	Begründung
Die DGI ist mit der Beschlussvorlage in der aktuellen Form einverstanden.	Wir teilen die vorgetragene Einschätzung, insbesondere im Hinblick auf die Relevanz der Studie NCT03970096 (Anlage 2, Absatz 2.4).

C-9.2 Schriftliche Stellungnahme der Firma Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG**Stellungnahme zur allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen**

Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG	
07.04.2021	
Stellungnahme Änderungsvorschlag	Begründung
Wir stimmen der Aussetzung des Verfahrens nach § 137c SGB V bis zum 31. Dezember 2025 gemäß § 7 Absatz 3 Satz 4 MBVerfV, § 14 Absatz 1 Satz 1 VerFO zu, da der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass wesentliche Studienergebnisse bis zu dem o.g. Datum vorliegen werden.	Die neu identifizierte Studie NCT03970096 ist für den deutschen Versorgungskontext in der Tat relevant, so dass die Ergebnisse in die Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses einfließen sollten. Daher sollte das für den 1. August 2024 geplante Studienende der Studie NCT03970096 mit dem Titel „Graft Versus Host Disease – Reduction Strategies for Donor Blood Stem Cell Transplant Patients With Acute Leukemia“ abgewartet werden und das Verfahren bis zum 31. Dezember 2025 ausgesetzt werden.

C-9.3 Schriftliche Stellungnahme der Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Stellungnahme zur allogenen Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie und akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen

DAG-HSZT (vormals DAG-KBT)	
22. April 2021	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Keine	

C-10 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
*Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV*

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

— vorab per Fax: 030 – 275838105

Berlin, 16. August 2021

AZ 213 – 21432 – 34

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Juni 2021
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):
Allogene Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei
akuter lymphatischer und myeloischer Leukämie**

— Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 17. Juni 2021 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

— Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße