



**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstr. 13

10623 Berlin

11. Februar 2023

**Gemeinsame Stellungnahme  
der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und  
der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation (DAG-HSZT)**

**zum Beschluss  
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung vom 15. Dezember 2022**

**Mindestmengenregelung für Stammzelltransplantation  
gültig ab 1. Januar 2023**

1. Zusammenfassung
2. Hintergrund
3. Allogene Stammzelltransplantation
  - 3.1. Mindestmenge
  - 3.2. Auswirkungen der geplanten Mindestmengenregelung auf die Versorgung in Deutschland
4. Autologe Stammzelltransplantation
  - 4.1. Mindestmenge
5. JACIE-Kriterien
6. Evidenzbasierte Entscheidungen in der Qualitätssicherung
7. Literatur / Referenzen

## 1. Zusammenfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die Regelungen zu den Mindestmengen bei der autologen und der allogenen, hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) geändert. Die jetzigen Änderungen beinhalten eine Heraufsetzung der Mindestmenge für allogene Stammzelltransplantationen (allo-HSZT) auf 40 / Jahr pro Krankenhaus, während keine Mindestmenge mehr für die autologen Stammzelltransplantationen (auto-HSZT) vorgesehen ist. Die Übergangsphase von 2 Jahren ist bereits in Kraft getreten. Die vollständige Publikation des Beschlusses einschl. der Tragenden Gründe steht noch aus.

Qualitätssicherung ist auch bei der Stammzelltransplantation unverzichtbar. Mindestmengenregelungen sind ein Element der Qualitätssicherung. Der aktuelle Beschluss des G-BA ist jedoch inhaltlich nicht nachvollziehbar. Er hat potenziell großen Einfluss auf den Zugang zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation und kann die Versorgung verschlechtern. Unsere Kritikpunkte sind:

- Bei der allo-HSZT ist die Heraufsetzung der Mindestmengenregelung auf 40 Behandlungen pro Jahr nicht evidenzbasiert.
  - Die zugrundeliegende, retrospektive Studie aus den USA basiert auf Daten aus den Jahren 2008-2010, ergänzt durch Daten aus den Jahren 2012-2014. Die Studie ist qualitativ nicht hochwertig. Die Ergebnisse können nicht auf die aktuelle Versorgung in Deutschland übertragen werden.
  - Modelle der Mindestmengenregelung z. B. aus der onkologischen Chirurgie sind nicht auf die allo-HSZT übertragbar. Die allo-HSZT umfasst neben der Konditionierung und der Transplantation die sorgfältige und intensive Überwachung durch ein qualifiziertes ärztliches und pflegerisches Team in den nachfolgenden 3-6 Monaten mit z. T. mehrmals wöchentlichen, ambulanten Vorstellungen zum Management von Abstoßungsreaktionen (Graft versus Host Disease) und teils komplexen, infektiösen Erkrankungen bei Erhalt des antineoplastischen Effektes.
  - Es wurde versäumt, die Verfügbarkeit von Daten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) zu prüfen und ggf. in die Beschlussfassung einzubeziehen.
  - Die jetzige Regelung kann zur Schließung von mindestens 20 der bisherigen 50 Standorte in Deutschland führen. Dadurch können sich für die Betroffenen in der Vorbereitung der Transplantation und beim Auftreten von Komplikationen in den Monaten nach der allo-HSZT Fahrwege von >200 km zum nächsten Zentrum ergeben.
- Bei der auto-HSZT entspricht der Verzicht auf eine Mindestmengenregelung zwar der vorliegenden Evidenz, allerdings nicht den internationalen Empfehlungen zur Qualitätssicherung.
  - Das Joint Accreditation Committee (JACIE) der ISCT (International Society for Cellular Therapy) und der EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) hat zusammen mit der Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) Kriterien für Struktur- und Prozessqualität festgelegt. Als zelltherapeutisches Verfahren erfordert die auto-HSZT Kompetenzen, die durch Erfahrungen mit anderen intensiven Therapien in der Hämatonkologie nicht erworben werden können.
  - Wir können weder im Rapid Report noch in der bisherigen Veröffentlichung des G-BA Argumente für eine Änderung des derzeit etablierten Standards auf der Basis einer JACIE-Akkreditierung erkennen.
- Diese Entscheidung im Unterausschuss Qualitätssicherung des G-BA zur Mindestmengenregelung bei hämatopoetischen Stammzelltransplantation erfolgte ohne Stellungnahmeverfahren und ohne aktive Beteiligung der betroffenen wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften. Hier weicht der Unterausschuss von der etablierten Vorgehensweise anderer Unterausschüsse des G-BA ab.

Wir fordern eine kurzfristige Revision des Beschlusses auf der Basis von Evidenz und internationalen Kriterien für die Qualitätssicherung bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

## 2. Hintergrund

Die auto-HSZT nach einer Hochdosistherapie und die allo-HSZT nach unterschiedlich intensiver Vortherapie besitzen für viele schwere, maligne und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen ein hohes kuratives Potenzial [1, 2]. Für die Krankenhäuser erfordert die Durchführung hämatopoetischer Stammzelltransplantationen spezifische räumliche Bedingungen, hohe personelle Anforderungen und die vollständige Erfüllung von Kriterien der Prozessqualität. Diese reichen von der Indikationsstellung über die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen und die Durchführung der Stammzelltransplantation bis zum Management von Komplikationen und zur langfristigen Nachbetreuung der Patientinnen und Patienten (Pat.). In den Monaten nach der allo-HSZT können bis zu 3x wöchentliche ambulante Vorstellungen erforderlich sein.

Mindestmengenregelungen sind ein Element der Qualitätssicherung. Ihre Sinnhaftigkeit muss bei jeder Prozedur einzeln geprüft werden. Mindestmengenregelungen haben großen Einfluss auf die medizinische, organisatorische und wirtschaftliche Planung der Krankenhäuser und den Zugang zur notwendigen Versorgung.

## 3. Allogene Stammzelltransplantation

### 3.1. Mindestmenge

Die allo-HSZT ist eine sich stetig weiterentwickelnde Therapie. Nach aktuellem Wissensstand tragen sowohl die Intensität der Konditionierung als auch der Graft-versus-Tumor-Effekt zur Wirksamkeit der allo-HSZT bei.

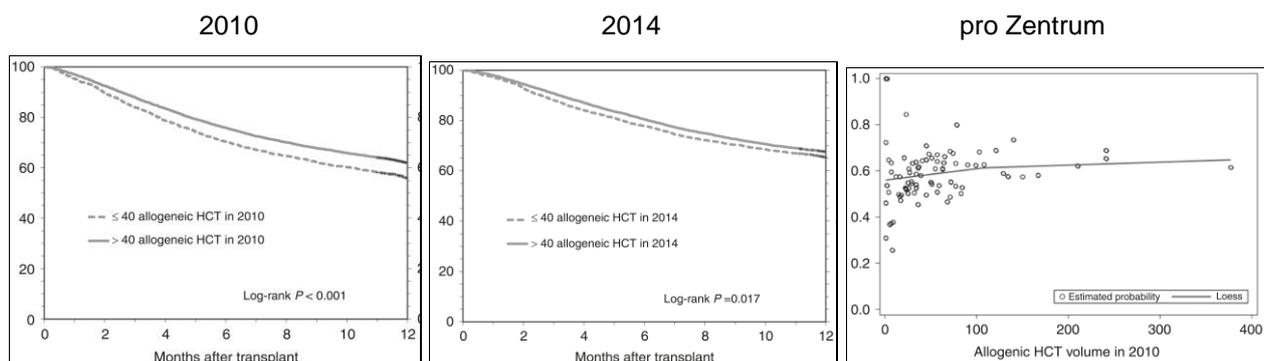
Die Mindestmenge durchzuführender allo-HSZT wird seit vielen Jahren diskutiert. In einem Rapid Report des des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Qualität des Behandlungsergebnisses bei der allo-HSZT vom Juni 2019 wurde die Literatur gesichtet und bewertet [3]. Das Fazit war, dass für die relevante Zielgröße des ereignisfreien Überlebens ein wenig ausgeprägter, positiver Zusammenhang zwischen der steigenden Leistungsmenge der behandelnden Ärztinnen und Ärzte zu diesem Endpunkt bestand. Für die Untersuchung der Auswirkungen von konkret für die allo-HSZT in die Versorgung eingeführten Mindestfallzahlen auf die Qualität des Behandlungsergebnisses konnten keine Studien identifiziert werden.

In einem Rapid Report des IQWiG vom August 2021 wurden die Daten einer weiteren Studie ausgewertet. Das Fazit war, dass ein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge und der Qualität des Behandlungsergebnisses zugunsten der Transplantationszentren mit höherer Leistungsmenge gezeigt werden konnte [4].

Die zugrundeliegende Studie wurde im Jahr 2020 publiziert [5]. Sie wertete die Daten des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) zu den Ergebnissen US-amerikanischer Transplantationszentren aus. Da es keine evidenzbasierten Grenzwerte gab, wurde eine dichotomisierte Auswertung von  $\leq 40$  versus  $> 40$  Transplantationen pro Zentrum festgelegt. Die Studie basierte auf Daten aus den Jahren 2008-2010. Die Ergebnisse wurden mit den Daten aus den Jahren 2012-2014 validiert. Es handelt sich um eine retrospektive Studie. 83 von 108 Zentren beteiligten sich an der Auswertung. Möglicherweise ergebnisrelevante Unterschiede zwischen den Zentren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Endpunkte waren die Gesamtüberlebensraten nach 100 Tagen und nach 1 Jahr. Die 1-Jahresüberlebensraten sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Vergleich der 1-Jahresüberlebensraten zwischen „low volume“- und „high volume“-Zentren [5]



Bei der Auswertung von 2010 zeigte sich eine signifikant bessere 1-Jahres-Überlebensrate zugunsten der „high volume“-Zentren mit 62% vs 56% ( $p < 0,001$ ). Im Jahr 2014 war die Prognose insgesamt besser. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der „high volume“-Zentren mit 68% vs 65% ( $p = 0,017$ ), die Differenz ist gegenüber dem Zeitraum von 2010 halbiert. Diese Studie ist nicht unkritisch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Ergebnisrelevante Unterschiede sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Unterschiede in qualitätsrelevanten Kriterien zwischen „low volume“- und „high volume“-Zentren [5]

Parameter	≤40 allo-HSZT	>40 allo-HSZT	p-Wert
NCI Comprehensive Cancer Center	26,2	63,4	0,001
FACT* zertifiziert	88,1%	100%	0,055
Teilnahme an klinischen Studien	71,4%	95,1%	0,016

\* Die FACT-Zertifizierung entspricht in Europa der JACIE-Zertifizierung.

Ein Transplantationszentrum, das weder Teil eines onkologischen oder hämatologischen Zentrums ist, noch JACIE-zertifiziert ist und nicht an klinischen Studien teilnimmt, ist in der Versorgungsrealität in Deutschland nicht vorstellbar. Ein weiterer, Prognose-relevanter Faktor in der o. g. Studie war die Existenz eines Longterm-Follow-up-Programms (HR 1,23;  $p = 0,009$ ). Dieses war in 55 von 83 Zentren nicht etabliert (66%). Auch ein solches Nachsorgeprogramm gehört in Deutschland flächendeckend zum Standard.

Weitere relevante Unterschiede zwischen der allo-HSZT aus den Jahren bis 2014 in den USA und der aktuellen Situation in Deutschland betreffen u. a. die Spenderauswahl [6], Prophylaxe und Therapie der GvHD [7, 8] und die supportive Therapie. Methodisch ist anzumerken, dass in dieser „Referenz-Studie“ sowohl eine stufenweise Auswertung des Einflusses von Transplantationsvolumina (z. B. in 5er-Schritten) als Ergänzung der arbiträr wirkenden Anzahl von „40“ als auch eine Auswertung des Einflusses der Transplantationsvolumina auf patientenrelevante Endpunkte wie das ereignisfreie Überleben fehlt. Nicht zuletzt warnen die Autoren selbst davor, diese Daten als Qualifikationskriterium für Transplantationszentren zu verwenden [5].

### 3.2. Auswirkungen der geplanten Mindestmengenregelung auf die Versorgung in Deutschland

Die Daten der Transplantationszentren werden in Deutschland im DRST erfasst. Für die Entscheidung des G-BA wurden keine Daten aus dem DRST für die Beratung angefragt. Eine graphische Darstellung der Volumina pro Zentrum aus dem Jahr 2021 findet sich in Abbildung 2.

Abbildung 2: Zahl allogener Stammzelltransplantationen in Deutschland pro Zentrum im Jahr 2021

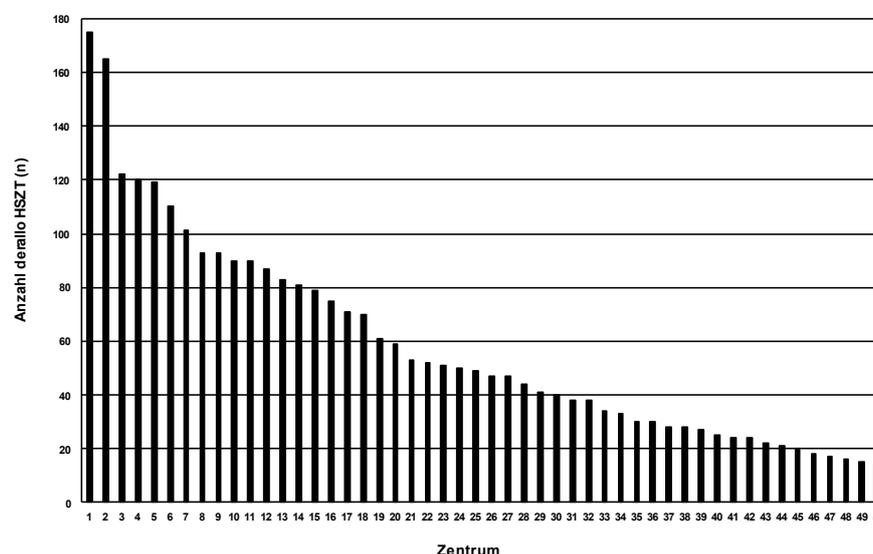


Abbildung 3: Auswirkung der geplanten Mindestmengenregelung auf Zahl und Verteilung der Zentren



Legende: Zentren mit  $\geq 40$  allo-HSZT, Zentren mit  $< 40$  allo-HSZT

#### 4. Autologe Stammzelltransplantation

Die hochdosierte Chemotherapie (HDT) gefolgt von auto-HSZT ist etablierter Standard in der Behandlung hämatologischer Neoplasien, vor allem in der Therapie von multiplen Myelomen und malignen Lymphomen. Bei soliden Tumoren wird die auto-HSZT nur noch beim fortgeschrittenen Hodentumor eingesetzt. Dagegen hat die hochdosierte Immunsuppression mit autologem Stammzellersatz einen etablierten Stellenwert in der Behandlungsstrategie verschiedener Autoimmunerkrankungen, wie z.B. multipler Sklerose oder der systemischen Sklerose. Die HDT mit auto-HSZT ist in geübter Hand eine verhältnismäßig sicher durchführbare Therapie, die Mortalität des Verfahrens liegt unter 5%.

Für die auto-HSZT konnte im Rapid Report des IQWiG aus dem Jahr 2021 für die Zielgröße Gesamtmortalität kein Zusammenhang zwischen der Leistungsmenge pro Transplantationszentrum und der Qualität des Behandlungsergebnisses abgeleitet werden [4]. In der Zusammenfassung des Rapid Report wird zwar konstatiert, dass dieses „Ergebnis nicht die Aussage des Rapid Reports V18-02 ändert, in dem ein Zusammenhang abgeleitet wurde“, aber dieses Statement ist in seiner Wertigkeit fraglich.

Kernelement der neuen Analyse des IQWiG war eine im Jahr 2020 publizierte, retrospektive Beobachtungsstudie aus Deutschland bei Pat. mit Multiplem Myelom. Sie basierte auf Daten des DRST und des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (RKI) [9]. Hier konnte ein Zentrumseffekt nicht nachgewiesen werden (HR 0,95;  $p=0,92$ ).

##### 4.1. Mindestmenge

Aus der Pressemitteilung des G-BA vom 15. Dezember 2022 geht hervor, dass eine Mindestmenge bei der auto-HSZT für die Qualitätssicherung nicht mehr notwendig sei [10].

## 5. JACIE Kriterien

Im Wissen um die geringe oder fehlende Evidenz für die Festlegung von Schwellenwerten für Mindestmengen für Transplantationszentren auf die Festlegung von Struktur- und Prozesskriterien konzentriert. Die vorgeschlagenen Mindestmengen für auto-HSZT und allo-HSZT sind in Tabelle 2 abgebildet [8].

Tabelle 2: JACIE Kriterien: Mindestmengen für die Akkreditierung [11]

Transplant Population	Clinical Site(s)	Type of Transplant	Twelve (12) Months Prior to Initial Accreditation	Average Per Year Within Accreditation Cycle
Adult OR Pediatric (only one of these two)	Single Clinical Site	Autologous only	5 autologous	5 autologous
		Allogeneic and Autologous	10 allogeneic recipients	10 allogeneic recipients
	Multiple Clinical Sites	Autologous only	5 autologous recipients at each site	5 autologous recipients at each site
		Allogeneic and Autologous	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 allogeneic recipients at each applicable site<sup>2</sup></li> <li>• 5 autologous at each applicable site<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 allogeneic recipients at each applicable site<sup>2</sup></li> <li>• 5 autologous at each applicable site<sup>2</sup></li> </ul>
Combined Adult AND Pediatric	Single Clinical Site	Autologous only	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult autologous</li> <li>• 5 pediatric autologous recipients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult autologous</li> <li>• 5 pediatric autologous recipients</li> </ul>
		Allogeneic and Autologous	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult allogeneic recipients</li> <li>• 5 pediatric allogeneic recipients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult allogeneic recipients</li> <li>• 5 pediatric allogeneic recipients</li> </ul>
	Multiple Clinical Sites	Autologous only	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult autologous at each applicable site</li> <li>• 5 pediatric autologous recipients at each applicable site</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult autologous recipients at each applicable site</li> <li>• 5 pediatric autologous recipients at each applicable site</li> </ul>
		Allogeneic and Autologous	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult allogeneic recipients at each applicable site</li> <li>• 5 pediatric allogeneic recipients at each applicable site</li> <li>• 5 adult autologous at each applicable site<sup>2</sup></li> <li>• 5 pediatric autologous at each applicable site<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 adult allogeneic recipients at each site</li> <li>• 5 pediatric allogeneic recipients at each site</li> <li>• 5 adult autologous at each applicable site<sup>2</sup></li> <li>• 5 pediatric autologous at each applicable site<sup>2</sup></li> </ul>

<sup>1</sup> The term "new allogeneic patient" or "new autologous patient" includes only a patient who received his/her first transplant of that type during the period of time in question.

<sup>2</sup> Programs performing allogeneic and autologous transplantation that have more than one clinical site may or may not perform both types of transplant at each site. The requirement for five autologous transplant recipients per site only applies to those sites that do not perform allogeneic transplant.

## 6. Evidenzbasierte Entscheidungen in der Qualitätssicherung

Gerade in der Onkologie sind die Therapieoptionen in den letzten 15 Jahren sehr vielfältig und die Therapieentscheidungen sehr komplex geworden. Der G-BA hat darauf reagiert und die Einbeziehung von Einzelexperten durch die Einbeziehung von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften mit einem Kollektiv von Experten ersetzt. Bei der Bewertung neuer Arzneimittel ist die Einbeziehung der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften in Form von gutachterlichen Expertisen seit dem 1. Januar 2022 vertraglich zwischen dem G-BA und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) geregelt.

Die o. a. Defizite in der Entscheidungsfindung zur Mindestmengenregelung sollten Anlass sein, die wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften auch bei der Qualitätssicherung systematisch in den Beratungsprozess zu integrieren.

## 7. Literatur / Referenzen

1. <https://register.awmf.org/de/leitlinien>
2. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines>
3. [https://www.iqwig.de/download/v18-02\\_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaet-bei-stammzelltransplantationen\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/v18-02_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaet-bei-stammzelltransplantationen_rapid-report_v1-0.pdf)
4. [https://www.iqwig.de/download/v21-04\\_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaet-bei-stammzelltransplantationen\\_rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/v21-04_zusammenhang-leistungsmenge-und-qualitaet-bei-stammzelltransplantationen_rapid-report_v1-0.pdf)
5. Majhail NS, Mau LW, Chitphakdithai P et al.: Transplant center characteristics and survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults. Bone Marrow Transplant 55: 906-917, 2020. DOI: [10.1038/s41409-019-0748-1](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0748-1)
6. [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Konsensus%20Stammzellspenderauswahl%202021\\_09\\_29\\_final%20exp.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Konsensus%20Stammzellspenderauswahl%202021_09_29_final%20exp.pdf)
7. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>
8. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>
9. Jansen L, Merz M, Engelhardt M et al.: Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients: utilization patterns and hospital effects. Leuk Lymphoma 61: 2365-2374, 2020. DOI: [10.1080/10428194.2020.1768383](https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1768383)
10. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1087/>
11. [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-12/STS\\_5\\_2\\_041\\_FACT-JACIE%20Standards%20Eighth%20Edition\\_8\\_1\\_R2\\_12142021\\_ForWeb.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-12/STS_5_2_041_FACT-JACIE%20Standards%20Eighth%20Edition_8_1_R2_12142021_ForWeb.pdf)

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit  
Mitglied im Vorstand



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz  
Mitglied im Vorstand

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT)



Prof. Dr. med. Peter Dreger  
Sprecher der DAG-HSZT



Prof. Dr. Wolfgang Bethge  
Stellvertretender Sprecher der DAG-HSZT