

**Tragende Gründe  
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender  
bei akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen**

Vom 15. Dezember 2011

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Fazit</b>	<b>6</b>

## **1. Rechtsgrundlagen**

### **1.1 Gesetzliche Grundlagen**

Siehe ZD

### **1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Siehe ZD

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Behandlungsmethode**

Bei einer (hämatopoetischen) Stammzelltransplantation werden blutbildende Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger übertragen. Bei der allogenen Transplantation stammt das Transplantat von einem verwandten oder nicht verwandten Spender (Familien- oder Fremdspender). Als Stammzellquelle kommt das Knochenmark des Spenders in Frage, für die Gewinnung des Transplantats ist jedoch ein invasiver Eingriff notwendig. Es werden daher zunehmend periphere Blutstammzellen verwendet, die nach Stimulation des Knochenmarkes mittels Wachstumsfaktoren für die Blutbildung durch eine Apherese (Abtrennung) aus dem Blut gewonnen werden können.

Die akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen ist - mit einer Inzidenz von 2 bis 4 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr – eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der AML ist eine Induktionschemotherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation erwogen werden.

In jedem Transplantat von Stammzellen sind auch aktive Immunzellen (insbesondere T-Zellen) enthalten. Werden allogene Transplantate genutzt, so können diese Zellen des körperfremden Immunsystems eventuell noch vorhandene Leukämiezellen zerstören („antileukämischer Effekt“). Gleichzeitig kann es jedoch dazu kommen, dass sie die körpereigenen Zellen des Empfängers immunologisch angreifen. Diese „Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung“ („Graft-versus-host-disease“, GvHD) ist abhängig von dem Ausmaß der Übereinstimmung bestimmter Gewebemerkmale (HLA) zwischen Spender und Empfänger. Eine GvHD kann in akuter oder in chronischer Form auftreten. Insbesondere eine ausgeprägte chronische GvHD hat massive Auswirkungen auf die Lebensqualität von transplantierten Patientinnen und Patienten, ist nur sehr schwer behandelbar und mit einem erhöhten Risiko für tödliche Komplikationen, meist Infektionen verbunden. Je mehr HLA-Unterschiede zwischen Spender und Empfänger bestehen, desto stärker werden die T-Zellen aktiviert und desto größer ist das Risiko einer GvHD. Gleichzeitig wird mit der Aktivierung der Immunzellen aber auch der „antileukämische Effekt“ verstärkt, so dass das Leukämie-Rückfallrisiko abnimmt. Die körperfremden Immunzellen haben also günstige und unerwünschte Wirkungen.

Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender wird bei der AML seitens der europäischen Fachgesellschaft *EBMT* für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Risikofaktoren und bei Nichtansprechen der Chemotherapie als Behandlungsform empfohlen bzw. als klinische Option genannt, sofern kein Familienspender mit vollständiger oder weitgehender Übereinstimmung der HLA-Merkmale verfügbar ist. Bei Patientinnen und Patienten in erster kompletter Remission mit bestimmten Merkmalen, die ein erhöhtes Rezidivrisiko anzeigen („Hochrisiko-AML“), bei Patientinnen und Patienten, die nicht oder nicht ausreichend auf Induktionschemotherapie ansprechen („primär refraktär“) und bei Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (sensitives oder refraktäres Rezidiv, je nachdem ob ein

Ansprechen auf Rezidivchemotherapie erreicht werden kann) wird die Transplantation mit einem nicht verwandten Spender als Therapieoption beschrieben.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie stellt in ihrer AML-Leitlinie fest, dass „nach jüngsten Ergebnissen eine frühzeitige allogene Stammzelltransplantation von verwandten oder unverwandten Spendern bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik als sinnvolle Therapiealternative“ erscheint.

## **2.2 Begründung für den Verbleib der Methode als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung**

Der Nutzenbewertung lag unter anderem ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2007 zugrunde.

In Bezug auf die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) konnte eine Bewertung auf Basis des IQWiG-Abschlussberichtes nur eingeschränkt erfolgen, da das Institut zur Beantwortung der Fragestellung keine Studien in die Bewertung einbezogen hat. Begründet wurde dies damit, dass keine Studien identifiziert werden konnten, die eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Registerdaten des europäischen Stammzellregisters EBMT wurden dargestellt und diskutiert, jedoch letztlich nicht in die Bewertung einbezogen. Im Fazit folgert das IQWiG, dass der Stellenwert der Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bisher ungeklärt sei. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit einer refraktären AML (hierbei wurden primär refraktäre Verläufe mit Induktionsversagen und refraktäre Rezidive eingeschlossen) fanden sich laut IQWiG Hinweise für einen Vorteil der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei „therapierefraktären AML-Patientinnen und -Patienten“. Wesentliche Unterschiede in Bezug auf den Spendertyp (verwandt versus nicht verwandt) hätten sich dabei nicht gezeigt.

Für die Bewertung im G-BA wurde eine Update-Recherche der relevanten Literatur bis 10/2009 durchgeführt und zudem weitere Evidenz aufgrund fortlaufend aktualisierter Hand- suchة einbezogen. Dabei ergaben sich entscheidende neue Erkenntnisse, die erst nach Fertigstellung des IQWiG-Berichts veröffentlicht worden waren:

- Die deutschen Studiengruppen *AML CG* und *AML SG* haben die Ergebnisse zweier methodisch hochwertiger, vergleichender (nach Spenderverfügbarkeit) Studien veröffentlicht. Hieraus ließ sich ableiten, dass Patientinnen und Patienten mit AML mit bestimmten zytogenetischen Merkmalen („Hochrisiko AML“) im Alter bis zu 60 Jahren von einer allogenen Stammzelltransplantation in erster kompletter Remission profitieren und dass diese bei Fehlen eines HLA-kompatiblen verwandten Spenders auch mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders mit vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt werden kann. Diesen Ergebnissen wird insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Daten im deutschen Versorgungskontext prospektiv erhoben wurden, eine besondere Bedeutung eingeräumt.
- In einem 2008 veröffentlichten, methodisch hochwertigen, systematischen Review wurden die Therapieoptionen bei AML durch die amerikanische Fachgesellschaft *ASBMT* untersucht (Oliansky DM et al., *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 137-180, 2008). Eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation nach myeloablativer Konditionierung in erster kompletter Remission wird bei Patientinnen und Patienten < 55 Jahre mit „Hochrisiko Zytogenetik“ ohne Einschränkung auf Familienspender empfohlen. In zweiter kompletter Remission mit Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD) wird bei allen Patientinnen und Patienten mit HLA-identischem Familienspender eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. In anderen Fallkonstellationen in zweiter kompletter Remission ist eine Überlegenheit zur Behandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation nicht gesichert. Grundsätzlich wird ausgeführt, dass die allogene Stammzelltransplanti-

on mit verwandtem Spender in diesen Fällen zu empfehlen sei. Sollte dieser jedoch nicht verfügbar sein, so könnten auch mit dem Transplantat eines nicht verwandten Spenders äquivalente Behandlungsergebnisse erreicht werden.

- In verschiedenen, teilweise prospektiv durchgeführten Studien und Registeranalysen zeigte sich, dass bei der Gesamtgruppe transplantierten Patientinnen und Patienten mit AML die Ergebnisse einer allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem und nicht verwandtem Spender bei HLA-Identität von Patient und Spender weitgehend vergleichbar waren. Die zahlenmäßig größte Registerstudie der EBMT, in die Behandlungsergebnisse von 1.333 Patientinnen und Patienten mit AML und MDS nach allogener Stammzelltransplantation im Alter über 50 Jahren eingingen (Altersmedian 56 Jahre), zeigte, dass die Verwendung eines Transplantats von einem nicht-verwandten Spender einen zwar signifikanten aber weniger ausgeprägten ungünstigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis hat als ein prognostisch ungünstiger Karyotyp oder ein erhöhter Blastenanteil im Knochenmark vor Transplantation.

Die Schwere der Erkrankung sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer Stammzelltransplantation ergeben, bedingen, dass diese Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erfolgt.

Die gesundheitsökonomische Betrachtung der Wirtschaftlichkeit wurde bei dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet. Vor dem Hintergrund des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltransplantation wurden aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall keine Aussagen erwartet, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen.

Der G-BA hat sich mit der Möglichkeit einer Aussetzung der Beschlussfassung nach Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung befasst. Trotz des weiter bestehenden Forschungsbedarfs stellt die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der AML ein Verfahren dar, das für die Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Die Option einer Aussetzung der Beschlussfassung wurde daher als nicht zielführend angesehen.

### **2.2.1 Medizinische Aspekte für die Therapieentscheidung**

Die akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen stellt eine seltene Erkrankung dar, für einzelne Subgruppen gilt dies im Besonderen. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ergibt sich die Notwendigkeit der Anwendung diverser, stadienadaptierter Behandlungsprotokolle unter Einschluss verschiedener Therapieoptionen.

Bezüglich der Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender sind die folgenden Aspekte bei der Entscheidungsfindung mit einzubeziehen, da sie den ausgewerteten Studien zufolge einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben. Aufgrund des dynamischen Entwicklungsgeschehens in der Onkologie ist außerdem der aktuelle Forschungsstand zu beachten.

- Bei Verfügbarkeit eines verwandten Spenders mit vollständiger oder weitgehender HLA-Übereinstimmung ist diese Form der allogenen Stammzelltransplantation in der Regel zu bevorzugen.
- Patientenalter und HLA-Übereinstimmung von Spender und Empfänger haben als unabhängige Prognosefaktoren Einfluss auf Therapieerfolg und Behandlungsrisiko einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der AML. Günstig sind ein jüngeres Patientenalter und eine möglichst weitgehende HLA-Übereinstimmung bei hochauflösender Typisierung. Nach Empfehlung der europäischen Fachgesellschaft *EBMT* sollten mindestens 9 von 10 Merkmalen (HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1) bei hochauflösender HLA-Typisierung identisch sein (Kategorie „well matched“).

- Karyotypveränderungen und der Blastenanteil bei der zytologischen und histologischen Knochenmarkuntersuchung nach dem ersten Kurs Induktionstherapie sind als relevante Prognosefaktoren bei der Entscheidung für ein bestimmtes Therapieverfahren mit einzubeziehen.
- Ein entscheidender Faktor für die längerfristige therapieinduzierte Morbidität und Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ist eine extensive chronische GvHD. Der aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisstand der GvHD-Prophylaxe ist zu berücksichtigen, insbesondere die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien zur Gabe von ATG im Rahmen der Konditionierung.
- Bei Patientinnen und Patienten ohne Hochrisikofaktoren, bei denen eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration durch Chemotherapie erreicht wurde, ist aufgrund der aktuellen Erkenntnislage zu prüfen, ob ein günstigeres Behandlungsergebnis durch die Durchführung einer Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zur Anwendung der alternativen Behandlungsmöglichkeiten (Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation und konventionelle Konsolidierungstherapie) erwartet werden kann.
- Patientinnen und Patienten mit primär refraktärer AML haben eine vergleichsweise günstige Prognose, wenn sie vor einer allogenen Stammzelltransplantation nicht mehr als zwei Kurse Induktionstherapie erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten, die über keinen HLA-identischen Familienspender verfügen und die für eine Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation geeignet sind, erscheint es aufgrund dieser Datenlage geboten, insbesondere bei einem eindeutig erhöhten Blastenanteil im Knochenmark nach dem ersten Kurs Induktionstherapie eine Fremdspendersuche einzuleiten und eine allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender nach dem zweiten Induktionskurs anzustreben.
- Bei Behandlung außerhalb klinischer Studien sollten Konditionierungsprotokolle eingesetzt werden, zu denen durch Auswertung klinischer Studien oder Metaanalysen günstige Behandlungsergebnisse publiziert wurden.
- Patientinnen und Patienten im therapierefraktären Rezidiv einer AML haben eine erheblich ungünstigere Prognose. Heilungen können nur in wenigen Einzelfällen erreicht werden. Um geeignete Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender erkennen und diese adäquat beraten zu können, erscheint es geboten, anhand der prognostisch relevanten Merkmale eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. Hierbei sollten die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Remission und das Risiko, an behandlungsbedingten Komplikationen zu versterben, berücksichtigt werden.

## **2.2.2 Weiterer Forschungsbedarf**

Um eine optimale Behandlungsqualität zu gewährleisten und einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zur weiteren Verbesserung der AML-Therapie zu ermöglichen, wird empfohlen, Patientinnen und Patienten mit AML die Teilnahme an rekrutierenden, in der Regel multizentrischen Studien deutscher oder europäischer Studiengruppen vorzuschlagen, soweit sie die jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Der Gemeinsame Bundesausschuss empfiehlt außerdem, die Behandlungsergebnisse für Registerauswertungen zur Verfügung zu stellen.

## **2.3 Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer**

Der Bundesärztekammer (BÄK) wurde mit Schreiben vom 03.11.2011 die Zusammenfassende Dokumentation (Stand 03.11.2011), der Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung und die Tragenden Gründe zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 30.11.2011 eine Stellungnahme abgegeben.

Die BÄK nimmt in ihrer Stellungnahme wie folgt Stellung: „Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschlussentwurf, die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen als Methode, die für die Versorgung erforderlich ist, einzustufen und in der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung entsprechend zu verankern. Es bestehen keine Änderungshinweise“.

## **3. Verfahrensablauf**

### **3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Siehe ZD

### **3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V**

Siehe ZD

## **4. Fazit**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass für einige, anhand krankheits- und patientenbezogener Merkmale abgrenzbare Untergruppen von Patientinnen und Patienten mit AML belegt werden konnte, dass bei fehlender Verfügbarkeit eines weitgehend oder vollständig HLA-identischen Familienspenders (in der Regel Geschwister) eine allogene Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten, weitgehend oder vollständig HLA-identischen Spender die Behandlungsoption mit der größten Wahrscheinlichkeit darstellt, langfristig rezidivfrei zu überleben. Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei AML-Patientinnen und AML-Patienten muss deshalb als Therapieoption für GKV-Versicherte erhalten bleiben. Bei der Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die aktuelle Datenlage geboten und über die Risiken und Behandlungsalternativen aufzuklären.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen ist die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Berlin, den 15. Dezember 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Hess