

**Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)
bei Erwachsenen**

Vom 21. Juli 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	5
4.	Fazit	5

1. Rechtsgrundlagen

1.1 Gesetzliche Grundlagen

Siehe ZD

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Siehe ZD

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine im Vergleich zu soliden Tumoren seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der ALL ist eine Induktionschemotherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation mit familiärem oder fremdem Spender (allogene Stammzelltransplantation) erwogen werden.

Die autologe Stammzelltransplantation stellt bei der ALL nicht die Therapieform der ersten Wahl dar. Das erste Ziel der Behandlung bei Leukämiepatienten ist es, die Tumorzellen (= Leukämiezellen) durch eine Chemotherapie weitestgehend zurückzudrängen. Trotz der üblichen Chemotherapieprotokolle verbleibt bei den meisten Patienten noch eine geringe Menge von Tumorzellen im Körper (minimale Resterkrankung). Um diese Zellen, die einen Rückfall auslösen können, auch noch zu zerstören, wird der Patient mit einer hochdosierten Chemotherapie, ggf. auch einer Ganzkörperbestrahlung, behandelt. Bei dieser aggressiven Behandlung wird in der Regel auch das blutbildende Zellsystem des Knochenmarks weitgehend zerstört. Um dieses wieder aufzubauen, werden körpereigene (autologe) Stammzellen verwendet, die vor der Hochdosischemotherapie gewonnen wurden.

Der Nutzenbewertung lag unter anderem ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus dem Jahr 2007 zugrunde. Für die Bewertung im G-BA wurden zudem neuere Publikationen einbezogen und die Kriterien der medizinischen Notwendigkeit geprüft:

2.2 Begründung zum Ausschluss der autologen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen

Der G-BA hat gemäß Verfahrensordnung die bestverfügbare Evidenz überprüft und zur Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit herangezogen.

Auf der Grundlage der Bewertung des IQWiG, der Kommentierung der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) und der Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarkstransplantation (EBMT) sowie mit eigenen Rechercheergebnissen stellt der G-BA fest, dass die autologe Stammzelltransplantation bei ALL eine experimentelle Behandlungsmethode mit nicht gesichertem Nutzen ist.

Es wurden mehrere klinische Studien in die Bewertung einbezogen, die den Behandlungserfolg einer autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Konsolidierungschemotherapie bei ALL in erster kompletter Remission (vollständige Rückbildung der Leukämie) verglichen. Durch eine Konsolidierungschemotherapie soll das Rückfallrisiko vermindert werden. Für den Endpunkt „krankheitsfreies bzw. rückfallfreies Überleben nach 3 Jahren“ wurde vom IQWiG eine Metaanalyse durchgeführt, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsformen nachweisen ließen. Auch für die anderen Endpunkte, wie „Gesamtüberleben“, „Rate tödlicher behandlungsbedingter Komplikationen“ oder „Rezidivrate“ ist in der Gesamtschau der Studienergebnisse kein Vorteil einer autologen Stammzelltransplantation belegt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der biometrischen Studiendesigns ist nicht einmal eine Gleichwertigkeit der autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Konsolidierungschemotherapie gesichert, wie das IQWiG im Fazit seines Gutachtens feststellt. Im Rahmen einer aktualisierenden Literaturrecherche hat der G-BA die Ergebnisse der bisher mit Abstand größten und gleichzeitig aktuellsten randomisierten und kontrollierten Studie ausgewertet (Goldstone AH et al., Blood 111: 1827-1833, 2008). Diese hat ergeben, dass die antileukämische Wirksamkeit einer konventionellen medikamentösen Therapie (Konsolidierungs- und Erhaltungschemotherapie) einer Behandlung mit autologer SZT überlegen ist, so dass sich für die autologe SZT ein statistisch gesicherter Nachteil für die Endpunkte rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben ergibt.

Ergebnisse prospektiver klinischer Studien zur Anwendung der autologen Stammzelltransplantation in der Zweitlinienbehandlung der ALL (Therapie nach Rückfall der ALL) wurden nicht veröffentlicht. Bei Spätrezidiven können durch konventionelle Rezidivchemotherapie einzelne Patienten geheilt werden. Allerdings ist aufgrund der aktuellen Datenlage davon auszugehen, dass geeignete Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt werden sollten, da hier die Heilungschancen wesentlich günstiger sind. Es ist bislang völlig offen, ob im Vergleich zu diesen beiden etablierten Behandlungsverfahren die autologe Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie einen Stellenwert besitzt.

Den Empfehlungen der europäischen und deutschen Fachgesellschaften folgend wird die autologe Stammzelltransplantation in Deutschland bei ALL nur selten angewendet. So wurden dem deutschen Stammzellregister im Jahr 2009 nur 11 autologe Transplantationen bei dieser Indikation gemeldet. Wie viele dieser Fälle außerhalb von klinischen Studien behandelt wurden, ist nicht bekannt.

Als Fazit ergibt sich aus der festgestellten Unterlegenheit der autologen Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionell durchgeführten Chemotherapie, dass die Behandlung erwachsener ALL-Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation nicht notwendig ist. Es gibt derzeit keinen Hinweis darauf, dass mit dieser Methode, auch bei Fehlen eines geeigneten Stammzellspenders für eine allogene Stammzelltransplantation, die Behandlungsergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie mit Medikamenten verbessert werden können. Da die Frage der Wirtschaftlichkeit nicht für die Entscheidungsfindung maßgeblich ist, solange der medizinische Nutzen der autologen Stammzelltransplantation bei ALL nicht ausreichend gesichert ist, wurde der Aspekt der Wirtschaftlichkeit nicht weiter untersucht.

Aufgrund der erheblichen Risiken, die bei einer myeloablativen Konditionierung und einer autologen Stammzelltransplantation bestehen, sind alle entsprechenden Behandlungen an eine stationäre Therapie gebunden.

Die autologe Stammzelltransplantation bei ALL sollte aus Gründen der Patientensicherheit derzeit nur im Rahmen klinischer Studien erbracht werden. Für solche Studien ist zu fordern, dass sie durch Optimierung der Vorbehandlung vor einer autologen SZT eine Verbesserung des Behandlungserfolges gegenüber der Standardtherapie erwarten lassen. Ebenfalls aus Gründen des Patientenschutzes und aufgrund der deutlich eingeschränkten Möglichkeiten des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns sind Meldungen an ein Register unzureichend. Die Kriterien des § 137c Abs. 1 SGB V sind für diese Methode nicht erfüllt. Gemäß § 137c Abs. 2 SGB V kann die Behandlungsmethode weiterhin im Rahmen einer klinischen Studie zu Lasten der GKV erbracht werden. Sollte in den kommenden Jahren der Nutzen einer autologen Stammzelltransplantation bei ALL in vergleichenden Studien belegt werden können, kann diese Methode wieder in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen werden.

Es kann sich im Einzelfall bei einer ALL ergeben, dass aufgrund spezifischer, individueller Umstände andere Behandlungsalternativen nicht anwendbar sind oder nicht in Betracht gezogen werden können. Damit ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass Patientinnen und Patienten einen verfassungsrechtlich begründeten Anspruch auf die Behandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation haben. Auch diese Patienten sollten, wo immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Da der G-BA generalisierende Richtlinienentscheidungen trifft, sind diese Einzelfälle nicht von dem Ausschluss betroffen (vgl. hierzu nun die klarstellende Neuregelung in § 2 Abs. 2 der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung). Die sich aus dem Verfassungsgerichtsbeschluss vom 6.12.2005 (Az. 1 BvR 347/98) ableitenden beruflichen Pflichten der Leistungserbringer sind zu beachten.

2.3 Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 16.03.2010 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG vom 02.03.2010, der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung des GKV-Spitzenverbandes vom 11.03.2010, die Stellungnahme der Patientenvertretung vom 25.08.2009 und der Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit als Teil der Zusammenfassenden Dokumentation mit Stand vom 04.03.2010 zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 20.04.2010 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen. Den Schlussfolgerungen der Stellungnahme kann jedoch aufgrund der dargestellten Gründe nicht gefolgt werden.

Die BÄK weist auf die Möglichkeit hin, dass für Patienten, die im Einzelfall möglicherweise eine 1,5-jährige Erhaltungstherapie nicht vertragen, die autologe Stammzelltransplantation eine wichtige Therapiealternative darstelle. In diesem Zusammenhang sei auf folgenden Sachverhalt verwiesen: Eine Fallkonstellation, bei der ein Patient eine konventionell dosierte Konsolidierungs- bzw. Erhaltungstherapie nicht verträgt, wohl aber eine vielfach höher dosierte, myeloablative Chemotherapie vor autologer Stammzelltransplantation, dürfte außerordentlich selten sein. Eine patientenindividuelle Entscheidung für eine autologe Stammzelltransplantation im Einzelfall bleibt jedoch auch nach einem Ausschluss möglich, da der G-BA in seinen generalisierenden Beschlüssen keine potentiellen Einzelfallentscheidungen vorwegnehmen kann.

Generell sei zur Stellungnahme der BÄK angemerkt:

Bei akuten Leukämien handelt es sich um gut charakterisierbare Erkrankungen mit schweren Verläufen, die unbehandelt zum Tode führen. Diese werden mit standardisierten Verfahren (unter anderem auch mit standardisiert hergestellten und ggf. aufbereiteten Stammzelltransplantaten) behandelt. Sämtliche Verfahren, die zur Behandlung von Patienten mit akuten Leukämien eingesetzt werden, können nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin überprüft werden. Dass die Beratungsverfahren lange dauern, liegt an der komplexen Datenlage und der in einigen Punkten noch unzureichenden wissenschaftlichen Evidenz.

Bezüglich des Hinweises der BÄK auf die Diskrepanz zwischen Beratungsaufwand und dem Stellenwert des zu beratenden Verfahrens ist anzumerken, dass es ethisch geboten ist, sich auch mit Behandlungsoptionen zu befassen, von denen nur wenige Patienten betroffen sind.

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

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem Kapitel 2 der Verfahrensordnung empfiehlt der Unterausschuss Methodenbewertung dem Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 91 SGB V folgende Entscheidung:

Die autologe Stammzelltransplantation bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie, ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c SGB V) nicht erforderlich und wird deshalb als Leistung der Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung ausgeschlossen.

Nach den Bestimmungen von § 137c SGB V bleibt die Durchführung klinischer Studien von diesem Beschluss unberührt und wird vom G-BA zur weiteren Prüfung dieser Methode empfohlen.

Berlin, den 21. Juli 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess