

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender
bei schwerer aplastischer Anämie

Vom 28. Mai 2009

Inhaltsverzeichnis

1. Rechtsgrundlagen	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Verfahrensablauf	7
4. Beschluss	9

1. Rechtsgrundlagen

1.1 Gesetzliche Grundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen¹, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger 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 die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) beantragt.

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Während der Endphase der Beratungen, am 01.04.2009, ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, zuletzt geändert am 19.03.2009) mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Die Verweise in diesem Dokument beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren.

¹ Gemäß Artikel 46 Abs. 9 GKV-WSG ist mit Wirkung ab 01.07.2008 der Spitzenverband Bund der Krankenkassen antragsberechtigt; bis zum 30.06.2008 waren die Spitzenverbände der Krankenkassen antragsberechtigt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie (SAA)

Die schwere aplastische Anämie (SAA) ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Erkrankung. Jährlich kann in Deutschland mit 80 - 160 neu Erkrankten gerechnet werden. Unbehandelt nimmt die Erkrankung in den allermeisten Fällen einen tödlichen Verlauf. Abgesehen von supportiven Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise der Substitution von Blutbestandteilen und der Infektionsprophylaxe stellen die immunsuppressive Therapie, die allogene Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender und die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender die auf Remission bzw. Heilung abzielenden Therapieformen der SAA dar. Jährlich werden bei der Indikation SAA laut Angaben des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) weniger als 10 Patientinnen und Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender behandelt.

Bei Patienten, die über keinen HLA-identischen Familienspender verfügen, ist die Immunsuppression unter Einschluss von Anti-Thymozytenglobulin (ATG) und Ciclosporin A in der Regel das Verfahren der Wahl für die Erstlinientherapie. Bei Patienten, die vorübergehend ein Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie gezeigt haben und/oder bei Patienten, die keinen Spender der Kategorie „well matched“ (nach EBMT, s. u.) aufweisen, wird die immunsuppressive Therapie auch in der Zweitlinientherapie empfohlen.

Alle Formen der Behandlung sind aufwändig und besitzen ein erhebliches Risiko- und Nebenwirkungsprofil. Zudem ist die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation an die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders (verwandt oder nicht-verwandt) gebunden.

2.2 Begründung zum Verbleib der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie (SAA) als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung

Als Grundlage der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit stand ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Verfügung, die maßgebliche Auftragskonkretisierung durch den G-BA erfolgte am 26.09.2005.²

Studien, in denen die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender mit der Immunsuppression direkt verglichen wurde, konnten im Abschlussbericht des IQWiG nicht identifiziert werden. Zur Fragestellung der Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression wurden vom IQWiG insgesamt 13 Arbeiten identifiziert, in denen die Anwendung der Fremdspendertransplantation nach einer erfolglosen immunsuppressiven Therapie (IS) bei mindestens 10 Patienten beschrieben wurde. In die Bewertung einbezogen wurden 9 Studien mit Daten von insgesamt 749 Patienten. Hierauf basierend kam das Institut zu folgendem Fazit: „Gegenwärtig liegen keine Daten vor aus mit hinreichender Sicherheit interpretierbaren Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im direkten Vergleich zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer erworbenen schweren aplastischen Anämie.“

Im weiteren Verlauf wurde dem G-BA ein Arbeitspapier des IQWiG vom 22.01.2008 übermittelt, das nach Vorliegen der Daten einer bereits im Abschlussbericht erwähnten vergleichenden Studie erstellt wurde (Kosaka 2007).³ Das IQWiG ergänzt das Fazit seines Abschlussberichtes dahingehend, dass sich durch diese Studie ein Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen der Fremdspendertransplantation als Zweitlinientherapie für das Therapieziel Überleben ohne Therapieversagen bei Kindern und Jugendlichen ergibt. Dem IQWiG erscheint eine Übertragung dieser Ergebnisse auf junge Erwachsene plausibel, wo die Altersgrenze für eine mögliche Übertragbarkeit liegt, konnte vom IQWiG aber nicht näher eingegrenzt werden.

Bei der Bewertung der verfügbaren Studien zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der SAA mussten vor dem Hintergrund der zumeist eher

² IQWiG Abschlussbericht: *Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie*. Auftrag N05-03B, Version 1.0, Stand: 14.02.2007

³ IQWiG Arbeitspapier: *Fremdspenderstammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie*. Version 1.0, Stand: 22.01.2008

langen Rekrutierungszeiträume die zum Teil erheblichen Weiterentwicklungen der Therapieansätze berücksichtigt werden. Hierdurch wird die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen über diese längeren Zeitverläufe eingeschränkt.

Hinsichtlich der Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit für die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der SAA kann in der zusammenfassenden Betrachtung von einem grundsätzlichen Nutzen und einer medizinischen Notwendigkeit ausgegangen werden. Gleichwohl bedeutet dies nicht, dass dieses Verfahren für alle Patienten in Frage kommt, was die folgenden Darstellungen verdeutlichen:

Bei Kindern konnte in der Zweitlinientherapie nach immunsuppressiver Therapie ein gesicherter Nutzen für allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender nachgewiesen werden, da sich im Vergleich zur Fortsetzung der immunsuppressiven Therapie zwar kein Überlebensvorteil, aber ein signifikant höherer Anteil von Patienten mit stabilen Blutbildwerten nachweisen ließ und deshalb eine Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich ist. Nach Einschätzung von Experten kann bei Kindern in Einzelfällen auch eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender in der Erstlinientherapie in Erwägung gezogen werden, z. B. wenn aufgrund einer vital bedrohlichen Infektion der Wirkungseintritt einer Immunsuppression nicht abgewartet werden kann.

Dagegen sind die Erkenntnisse zum Nutzen der allogenen SZT mit nicht-verwandtem Spender bei Erwachsenen nach derzeitigem Kenntnisstand mit einer deutlich größeren Unsicherheit behaftet. Die Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Erwachsenen kann insgesamt dahingehend spezifiziert werden, dass diese einen Stellenwert in der Behandlung von Patienten nach erfolgloser Durchführung der immunsuppressiven Therapie hat. Die optimale Strategie für den Einsatz der allogenen Transplantation mit nicht-verwandtem Spender nach Versagen einer primären immunsuppressiven Therapie wurde jedoch nicht klar definiert.

Multivarianzanalysen in mehreren Publikationen zu verschiedenen Registerdaten haben übereinstimmend ergeben, dass Patientenalter und HLA-Übereinstimmung von Patient und Spender als unabhängige Prognosefaktoren Einfluss auf Nutzen und Behandlungsrisiko einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der SAA haben. Der Einfluss dieser Faktoren kann aber aufgrund unzureichender Daten bei geringer Fallzahl nicht exakt quantifiziert werden. Günstig ist jüngeres Patientenalter und eine möglichst weitgehende HLA-Übereinstimmung bei hochauflösender Typisierung. Nach Empfehlung der EBMT sollten mindestens 9 von 10 Merkmalen (HLA-A, -B, -C, -

DRB1 und –DQB1) bei hochauflösender HLA-Typisierung identisch sein (Kategorie „well matched“).

Eine sorgfältige Indikationsstellung für die Durchführung der allogenen SZT mit nicht-verwandtem Spender bei der SAA ist daher erforderlich. Insbesondere bei ungünstiger Risikokonstellation ist bei der Aufklärung zu berücksichtigen, welchen Einfluss die individuelle Konstellation in Bezug auf HLA-Übereinstimmung und Lebensalter auf das Behandlungsergebnis nehmen kann. Bei der Einbeziehung der Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die aktuelle Datenlage geboten und über die Risiken und Behandlungsalternativen aufzuklären.

Bei ungünstiger Risikofaktorkonstellation (höheres Patientenalter, fehlende HLA-Übereinstimmung) sind klinische Studien zur allogenen SZT mit nicht-verwandtem Spender bei SAA prinzipiell geeignet, weitere Erkenntnisse über ein geeignetes Behandlungsprotokoll zu gewinnen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist deren Durchführung jedoch schwierig. Darüber hinaus wäre ein Erkrankungsregister anzustreben, in dem im Idealfall Behandlungen und Krankheitsverläufe (nahezu) aller Patienten mit SAA erfasst und dokumentiert werden könnten. Diese Voraussetzungen zu gewährleisten entzieht sich der Regelungsmöglichkeit des G-BA.

Die Schwere der Erkrankung SAA sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender für den Patienten ergeben, bedingen, dass diese Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erfolgt.

Der G-BA hat sich mit der Möglichkeit einer Aussetzung der Beschlussfassung nach Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung befasst. Da v. a. auf Grund der Seltenheit der Erkrankung in absehbarer Zeit nicht mit dem Vorliegen aussagekräftigerer Studienergebnisse gerechnet werden kann, wurde diese Option als nicht geeignet angesehen.

Unter Berücksichtigung der sehr geringen Inzidenz, des unter günstigen Voraussetzungen sehr wahrscheinlichen Nutzens und der in bestimmten Situationen notwendigen, sehr individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erscheint es daher gerechtfertigt, die Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei SAA trotz der erwartbar begrenzten Erfahrung als GKV-Leistung zu belassen.

3. Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die Überprüfung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) zusammen mit weiteren Indikationen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen.

Mit Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 2004/214, Seite 22 729 vom 11.11.2004, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 12/2004, Seite 1049 und im Deutschen Ärzteblatt Jg. 101, Heft 47 vom 19.11.2004, Seite A3219 wurden Stellungnahmen der interessierten Fachöffentlichkeit eingeholt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragte am 15.03.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur in Hinblick auf Nutzen und Risiken. Das IQWiG hat am 14.02.2007 seine Ergebnisse im Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“ vorgelegt.

Die sektorenübergreifende Themengruppe Stammzelltransplantation hat den IQWiG-Bericht am 01.10.2007 als auftragsgemäß abgenommen und anschließend inhaltlich kommentiert. Die Themengruppe hat ihre diesbezüglichen Beratungsergebnisse sowie die Auswertung der Stellungnahmen und die zusammenfassende sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit in einem Themengruppenbericht vom 14.03.2008 dokumentiert.

Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext hat der Unterausschuss „Methodenbewertung (stationär)“ am 20.05.2008 und 12.09.2008 beraten. Die dabei resultierenden dissidenten Voten bildeten die Grundlage für das Stellungnahmeverfahren mit der Bundesärztekammer. Der sektorenübergreifende Unterausschuss „Methodenbewertung“⁴ hat in seiner konstituierenden Sitzung am 28.10.2008 die Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation mit der Fortsetzung der sektorspezifischen Bewertung beauftragt. Der sektorübergreifende Unterausschuss Metho-

⁴ Gemäß § 91 SGB V i.d.F. des GKV-WSG sind die Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Regel sektorenübergreifend zu gestalten. Der sektorenübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am 28.10.2008 konstituiert.

denbewertung hat auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext am 02.04.2009 unter Einbezug der Stellungnahme der Bundesärztekammer abgeschlossen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 28.05.2009 den in Kapitel 4.1 abgebildeten Beschluss gefasst.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 24.09.2008 der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG vom 28.08.2008, der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung des GKV-Spitzenverbandes vom 23.09.2008, die Stellungnahme der Patientenvertretung vom 07.04.2008 und der Themengruppenbericht zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 22.10.2008 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen.

4. Beschluss

4.1 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 28.05.2009

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei
schwerer aplastischer Anämie

Vom 28. Mai 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 19. Juni 2008 (BAnz. 2008 S. 3571), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird nach Nummer 3.4 folgende Nummer 4 angefügt:
„4 Stammzelltransplantation
4.1 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

Berlin, den 28. Mai 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess