



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

Abschlussbericht
Beratungsverfahren
nach § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)
19.08.2009

Unterausschuss „Methodenbewertung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

A	TRAGENDE GRÜNDE	1
1	Rechtsgrundlagen.....	2
1.1	Gesetzliche Grundlagen.....	2
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Behandlungsmethode allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie (SAA)	3
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.....	3
3	Verfahrensablauf.....	6
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	6
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	7
4	Beschluss	8
4.1	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 28.05.2009	8
5	Anhang.....	9
5.1	Antrag des VdAK e. V. und AEV e. V.....	9
5.2	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG.....	17
5.3	Veröffentlichung des Beschlusses	18
B	SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT	1
1	Vorwort.....	1
2	Aufgabenstellung	2
3	Medizinische Grundlagen.....	3
3.1	Epidemiologie und Symptomatik	3
3.2	Mögliche Ursachen	4
3.3	Diagnose	5
3.4	Therapie	5
3.4.1	Supportive Therapie	5
3.4.2	Immunsuppressive Therapie	6
3.4.3	Allogene Stammzelltransplantation	7
3.4.4	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen	11
3.4.5	Behandlungsempfehlungen	11
3.5	Prognose.....	12

4	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens der Allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	14
4.1	Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht).....	14
4.1.1	Resultierender Studienpool für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression	14
4.1.2	Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression	14
4.2	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichtes.....	22
4.3	Inhaltliche Kommentierung und Bewertung aus Sicht der Themengruppe	23
4.3.1	Nutzenbewertung im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie	23
4.3.2	Nutzenbewertung nach „Ausschöpfen“ immunsuppressiver Therapie.....	24
4.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen.....	29
4.4.1	Stellungnahme Universitätsklinik Leipzig	29
4.4.2	Stellungnahme Universitätsklinik München.....	30
4.4.3	Zusammenfassende Auswertung der Stellungnahmen.....	33
5	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie.....	36
5.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik	36
5.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	36
5.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	37
5.3.1	Transplantation von Stammzellen mit HLA-angepassten verwandten Spendern	37
5.3.2	Immunsuppressive Therapie	38
5.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	42
6	Zusammenfassende Empfehlung der Themengruppe	45
7	Anhang.....	51
7.1	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	51
7.2	IQWiG-Auftrag zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	58
7.3	Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	60

7.4	Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	61
C	SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG	1
1	Einleitung	2
2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung	2
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	2
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext	2
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	4
2.4	Beschlussempfehlung	5
3	Anhang (Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)	6
3.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG	6
3.2	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der GKV	10
3.3	Stellungnahme der Patientenvertretung zur sektorspezifischen Bewertung	14
3.4	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V	15

A TRAGENDE GRÜNDE

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen.....	2
1.1	Gesetzliche Grundlagen.....	2
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Behandlungsmethode allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie (SAA)	3
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.....	3
3	Verfahrensablauf.....	6
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	6
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	7
4	Beschluss	8
4.1	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 28.05.2009	8
5	Anhang.....	9
5.1	Antrag des VdAK e. V. und AEV e. V.....	9
5.2	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG	17
5.3	Veröffentlichung des Beschlusses	18

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 (s. u. Kapitel 3).

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 Teil A und Teil C dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. Die Paragraphenverweise in Teil B beziehen sich entsprechend dem damaligen Beratungszeitpunkt auf die bis zum 31.03.2009 gültige Fassung². 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 Fassung vom 20.09.2005 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006

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 26.09.2005.³

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 erfolgreicher 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

³ IQWiG Abschlussbericht: *Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie*. Auftrag N05-03B, Version 1.0, Stand: 14.02.2007

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).⁴ 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 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.

⁴ IQWiG Arbeitspapier: *Fremdspenderstammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie*. Version 1.0, Stand: 22.01.2008

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 (vgl. Anhang A, 5.1) 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 (vgl. Teil B).

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 Stimmnahmeverfahren mit der Bundesärztekammer. Der sektorenübergreifende Unterausschuss „Methodenbewertung“⁵ hat in seiner konstituierenden Sitzung am 28.10.2008 die Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation mit der Fortsetzung der sektorspezifischen Bewertung beauftragt. Der sektorübergreifende Unterausschuss Methodenbewertung 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 (vgl. Teil C).

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

⁵ 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.

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

5 Anhang

5.1 Antrag des VdAK e. V. und AEV e. V.

 v dak Verband der Angestellten- Krankenkassen e.V.	 AEV - Arbeiter- Ersatzkassen- Verband e.V.
Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/ Leistungen	
<u>VdAK / AEV • 53719 Siegburg</u> An den Stellvertretenden Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses Herrn Prof. Dr. M.-J. Polonius Postfach 1763 53707 Siegburg	Frankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: (0 22 41) 1 08-0 Ihr Ansprechpartner: Dr. med. Axel Meessen Unser Zeichen: 215/Me Durchwahl: (0 22 41) 1 08-330 Telefax: (0 22 41) 1 08-248 E-Mail: axel.meessen@vdak-aev.de 29.04.2004

Antrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss in der Zusammensetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V zur Beratung über „Behandlungen mit Stammzelltransplantation“ entsprechend § 137c SGB V

Sehr geehrter Herr Professor Polonius,

Anwendungsgebiete und Indikationen der **Stammzelltransplantation** haben sich in den letzten Jahren erweitert. Bei Stammzelltransplantation muss unterschieden werden zwischen der **allogenen** (Stammzelltransplantat stammt von einem gesunden Spender) und der **autologen** (Verwendung patienteneigener Stammzellen) Transplantation. Beide Formen ermöglichen bei malignen Erkrankungen, insbesondere hämatologischen Neoplasien (Leukämien, Lymphome), eine Dosissteigerung von zytostatischer Chemotherapie und Bestrahlung in den **myeloablativen Bereich**. Mit „myeloablativ“ werden Konditionierungsprotokolle (Protokolle zur Vorbehandlung vor Stammzelltransplantation) bezeichnet, die aufgrund einer maximalen Dosierung zu einer weitgehenden Zerstörung der Blutbildung im Knochenmark führen. Um dennoch die Erholung der Blutbildung zu erreichen und damit das Überleben des Patienten zu sichern, ist die anschließende Gabe eines Blutstammzelltransplantats erforderlich. Für viele Leukämieerkrankungen wurde eine **Dosiswirkungsbeziehung** bei zytostatischer Therapie beschrieben, so dass durch **Dosisintensivierung** die Behandlungsergebnisse verbessert werden konnten. Ein weiterer Mechanismus, der nur bei allogenen Transplantationen besteht, ist der **Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt** oder **Transplantat-gegen-Tumor-Effekt**. Bei allogenen Transplantationen wird nicht nur die Blutbildung sondern auch das Immunsystem des Patienten durch Spenderzellen ersetzt. Inzwischen liegen gesicherte Erkenntnisse darüber vor, dass bei Leukämien und möglicherweise auch bei anderen Tumorerkrankungen durch das Spenderimmunsystem ein Nachwachsen der Tumorzellen verhindert werden kann.

Entscheidend für die Auswahl eines Spenders ist die Gewebetypisierung (**HLA-System**). Nur bei weitgehender, im Idealfall völliger Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Patient und Spender ist eine allogene Transplantation möglich. Durch klinische Studien wird erforscht, ob bei **Hochdosis-Chemotherapien**, die keine myeloablative Wirksamkeit

haben, die Gabe eines autologen Stammzelltransplantats ebenfalls zu besseren Behandlungsergebnissen führt, da die Zeit bis zur Erholung der Blutbildung verkürzt werden kann. Man spricht bei dieser Therapie deshalb auch von einer **"Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Support"**.

Der Begriff **Knochenmarktransplantation (KMT)** ist eigentlich überholt. Gemeint ist die Übertragung von hämatopoetischen Stammzellen, aus denen sich Blutbildung und Immunsystem wieder aufbauen können. Die ursprünglich wichtigste Quelle für hämatopoetische Stammzellen war das Knochenmark. Bei diesem Verfahren wurde in Vollnarkose mit Spezialnadeln in den hinteren Beckenkamm eingestochen. Es wurde so lange Knochenmark aspiriert, bis eine ausreichende Menge an Stammzellen gewonnen war. Inzwischen wurde diese Entnahmetechnik weitgehend zugunsten der Gewinnung peripherer Blutstammzellen verlassen. Nach Vorbehandlung mit zytostatischer Chemotherapie (nur bei autologer Transplantation) und Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (gentechnisch hergestellte Hormone, die die Blutbildung stimulieren) steigt die Konzentration von Stammzellen im Blut so stark an, dass durch **Leukapherese** (Isolierung der Blutstammzellen durch extrakorporale Zentrifugation) eine große Menge von Blutstammzellen gewonnen werden kann, die häufig sogar für mehrere Transplantationen ausreichend ist. Dieses Verfahren ist schonender als die Knochenmarkentnahme und kann häufig ambulant durchgeführt werden. Eine weitere, selten genutzte Quelle für Stammzellen ist **Nabelschnurblut**. In allen Fällen wird das Verfahren als **Stammzelltransplantation (SZT)** bezeichnet.

Bei „Behandlungen mit Stammzelltransplantation und von Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten“ sind in Deutschland Hinweise für **Mängel in der Versorgung** zu beobachten. Dies betrifft insbesondere die folgenden vier Aspekte:

- 1) **Indikationsausweitung** für Behandlungen mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu den Empfehlungen der **Europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT)**
- 2) **Verbreitung neuer Transplantationsmethoden in der Routineversorgung** (u. a. neue Konditionierungsprotokolle, in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Mehrfachtransplantationen), deren Nutzen aufgrund einer unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte
- 3) **Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** und damit **Verstoß gegen die gesetzlich garantierten Patientenschutzrechte** und
- 4) **Zunahme der Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation** in Deutschland und eine im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhte Frequenz allogener Transplantationen.

Bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation stellt sich nicht nur die Frage der Indikation, sondern auch, welche Art (autolog, allogene, Familienspender, unverwandter Spender, HLA - Kompatibilität) in Frage kommt und welche Voraussetzungen ein Patient erfüllen muss, um von einem gesicherten Nutzen ausgehen zu können (u.a. Allgemeinzustand, Altersgruppe, Organfunktionen, Nachweis bzw. Ausschluss von Infektionen). Darüber

hinaus gibt es verschiedene Methoden bei Behandlungen mit Stammzelltransplantation (u.a. Art des Konditionierungsprotokolls, Art der Gewinnung des Stammzelltransplantats, Notwendigkeit und Art der in-vitro-Aufbereitung des Stammzelltransplantats, Art der GvHD (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)-Prophylaxe, Mehrfachtransplantationen) und die Frage, bei welchen Indikationen ist die Gabe von Zellkompartimenten (z. B. T-Zellkonzentrate) vor oder nach Stammzelltransplantation mit einem gesicherten Nutzen verbunden.

Indikationen, bei denen in Deutschland Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandten Spendern** in der Routineversorgung durchgeführt werden, obwohl sie von der EBMT der Kategorie **NR = not generally recommended (nicht allgemein empfohlen)**, zugeordnet worden, sind u.a.:

- akute myeloische Leukämie (AML) refraktäres Rezidiv
- akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv
- Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv und
- Hodgkin-Lymphom.

Behandlungen mit **allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender** bei Indikationen, die von der EBMT der Kategorie **D = developmental, pilot studies can be approved in specialist units (experimentell, Behandlung können in Pilotstudien an spezialisierten Zentren durchgeführt werden)** zugeordnet wurden, werden nach Erfahrung des Kompetenzzentrums (KC) Onkologie des MDK in einer relevanten Fallzahl durchgeführt bei:

- CLL
- multiples Myelom und
- schwere aplastische Anämie.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie werden in Deutschland sehr häufig Behandlungen mit Stammzelltransplantationen routinemäßig durchgeführt, die von der EBMT der Kategorie **CP = to be undertaken in approved clinical protocols (Behandlung sollte im Rahmen klinischer Prüfprotokolle erfolgen)** zugeordnet wurden:

- AML alle Krankheitsstadien, allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender
- AML, refraktäres Rezidiv, allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender
- Intermediär oder hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom, Rezidiv, CR 2, CR 3, allogene Transplantation mit Geschwisterspender oder nicht-verwandtem Spender
- Hodgkin-Lymphom, fortgeschrittenes Stadium, allogene Transplantation mit Geschwisterspender
- Multiples Myelom, alle Stadien, allogene Transplantation mit Geschwisterspender.

Diese Zusammenstellung zeigt, dass in Deutschland in einem großen Umfang allogene Transplantationen bei Indikationen durchgeführt werden, die von der EBMT als für die

Routineversorgung wissenschaftlich noch nicht ausreichend gesichert eingestuft werden und deshalb auf Empfehlung der EBMT ausschließlich im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden sollten. In einem geringeren Umfang werden in Deutschland auch Transplantationen bei Indikation durchgeführt, bei denen von der EBMT Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation ausdrücklich nicht empfohlen werden. Diese Erfahrungen des KC Onkologie belegen, dass in Deutschland für Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung in der Routineversorgung bei Erprobung neuer Behandlungsmethoden außerhalb klinischer Prüfprotokolle** zu beobachten ist.

Nach Beobachtungen des KC Onkologie ist eine medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung bei Behandlung mit **autologer Stammzelltransplantation** weniger häufig. Allerdings können auch hier Fälle vorgelegt werden, in denen außerhalb klinischer Prüfprotokolle Behandlungen mit Stammzelltransplantation durchgeführt wurden, die von der EBMT der Kategorie CP, D oder NR zugeordnet wurden:

- akute lymphatische Leukämie (ALL),
- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL) und
- solide Tumore, z. B. Weichteilsarkome, Brustkrebs.

Es handelt sich bei den genannten Indikationen durchweg um Indikationen, bei denen der Nutzen einer autologen Stammzelltransplantation noch nicht wissenschaftlich gesichert ist. Es ergibt sich somit keine medizinische Begründung, diese Behandlungen außerhalb klinischer Prüfprotokolle durchzuführen.

Beobachtungen des KC Onkologie zeigen, dass die von der EBMT im Jahr 2002 empfohlenen Altersgrenzen oft in erheblichem Ausmaß überschritten werden, obwohl die Patienten nicht als Teilnehmer an einen klinischen Prüfprotokoll behandelt werden. Die betrifft besonders Behandlungen mit nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation. Auch hier handelt es sich um eine **medizinisch nicht begründete Indikationsausweitung**, da aufgrund einer noch unzureichenden Erkenntnislage bislang nicht gesichert werden konnte, ob Behandlungen mit Stammzelltransplantation bei Patienten, deren Alter deutlich oberhalb der von der EBMT empfohlenen Altersgrenze liegt, mit einem Nutzen verbunden sind.

Neue Transplantationsmethoden

Bei allogenen Transplantation hat sich seit erstmaliger Publikation durch S. Slavin im Jahr 1998 die Methode der **dosisreduzierten oder nicht-myeloablativen Stammzelltransplantation** schnell verbreitet. Nach Angaben des Deutschen Registers für Blutstammzelltransplantation wurden im Jahr 2002 20 % aller allogenen Transplantationen nach dieser Methode durchgeführt. Der Vorteil dieser neuen Form der Stammzelltransplantation liegt darin, dass aufgrund der massiven Dosisreduktion der Konditionierungsbehandlung (Vorbehandlung) die Nebenwirkungen in der Frühphase nach Transplantation sehr viel geringer sind. Allerdings muss damit gerechnet werden, dass aufgrund der Dosisreduktion

die Rückfallrate der Leukämieerkrankungen zunimmt, so dass bislang noch völlig offen ist, ob und bei welchen Patienten, diese neue Form der allogenen Transplantation mit einem Vorteil verbunden sein könnte. Nach übereinstimmender Empfehlung aller anerkannten Experten und Arbeitsgruppen, sollte diese neue Behandlungsmethode deshalb an klinische Prüfprotokolle gebunden bleiben. Auch bei autologen Transplantation werden nicht-myeloablative Konditionierungsprotokolle eingesetzt, z. B. bei soliden Tumoren wie Brustkrebs. Auch hier gibt es bislang keine Daten, die einen überlegenen Nutzen im Vergleich zur konventionellen Behandlung belegen. Behandlungen mit dosisreduzierter bzw. nicht-myeloablativer Transplantation außerhalb klinischer Prüfprotokolle entsprechen somit nicht den wissenschaftlich gesicherten Therapiestandards. Auch unter dem Gesichtspunkt des Patientenschutzes ist die Erprobung neuer Transplantationsverfahren außerhalb klinischer Prüfprotokolle problematisch.

Bei der **nicht-myeloablativen Stammzelltransplantation** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom
- und bei den autologen Transplantationen: solide Tumoren (Mamma-Ca).

Eine der häufigsten Todesursachen nach allogener Transplantation ist die **Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (englisch GvHD)**. Dabei kommt es zu einer Abstoßung des Organismus des Patienten durch das Spenderimmunsystem. Inzwischen existieren anerkannte Protokolle zur Vorbeugung und Behandlung von GvHD. Da diese Komplikation, besonders bei Transplantationen mit nicht-verwandten Spendern in vielen Fällen immer noch für tödliche Komplikationen oder schwere chronische Symptome verantwortlich ist, werden neuen Verfahren entwickelt. Ausgelöst wird die GvHD durch T-Zellen (eine Untergruppe von Immunzellen) im Spendertransplantat. Durch Entfernung der T-Zellen aus dem Transplantat, kann die Rate schwerer GvHD gesenkt werden, allerdings steigt dadurch die Gefahr der Transplantatabstoßung und die Rate von Leukämierückfällen. Man versucht zur Zeit durch aufwändige Verfahren der **in-vitro-Aufbereitung**, verschiedene Arten von Immunzellen aus dem Transplantat zu entfernen oder ihre Zahl auf eine bestimmte Konzentration einzugrenzen. Gleichzeitig werden Verfahren untersucht, die die Gabe von Spenderimmunzellen im Anschluss an eine allogene Transplantation vorsehen. Der Nutzen dieser neuen Verfahren kann noch nicht abschließend bewertet werden, so dass Verfahren der in-vitro-Aufbereitung ebenfalls an klinische Prüfprotokolle gebunden werden müssen, so lange ihr Nutzen nicht wissenschaftlich belegt wurde. Andernfalls würde durch in-vitro-Präparation von Stammzellpräparaten ein erheblicher Laboraufwand verursacht, ohne dass dies zu einer wissenschaftlich belegten Verbesserung der Versorgung beitragen würde.

Bei der **in-vitro-Aufbereitung** sind insbesondere folgende Indikationen zu bewerten:

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)
- chronisch myeloische Leukämie (CML)

Ein weiterer kritischer Punkt ist der Nutzen von **Mehrfachtransplantationen**. Zunehmend werden zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen mehrfache Stammzelltransplantationen eingesetzt. Dies betrifft entweder autologe Mehrfachtransplantationen oder Kombinationen von autologer und allogener Transplantation (**Hybridtransplantationen**). Bei der großen Mehrzahl der Behandlungen gibt es bislang aber keine Daten, die den Vorteil einer Mehrfachtransplantation im Vergleich zur einfachen Durchführung der Behandlung belegen, so dass auch diese Form der Stammzelltransplantation zunächst auf klinische Studien beschränkt bleiben sollte.

Bei den **Mehrfachtransplantationen** sind folgende Indikationen zu bewerten:

- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom

Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden

Der Nutzen der Stammzelltransplantation muß indikationsspezifisch, das heißt, in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten und dem Krankheitsstadium bewertet werden. Bei einigen Erkrankungen stellt eine Stammzelltransplantation die einzige Möglichkeit der Heilung dar, z. B. bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die auf immunsuppressive Therapie nicht ansprechen oder bei Patienten mit akuter Leukämie in zweiter kompletter Remission. Bei anderen Indikationen konnte durch klinische Studien belegt werden, dass die Behandlungsergebnisse der Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie günstiger sind, z. B. bei Patienten mit Standardrisiko AML (akute myeloische Leukämie) und allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender im Alter bis zu 60 Jahren oder bei Patienten mit multiplen Myelom im Stadium II / III und autologer Stammzelltransplantation im Alter bis zu 65 Jahren. Bei wiederum anderen Indikationen ist der überlegene Nutzen der Stammzelltransplantation gegenüber anderen Methoden nicht belegt.

Häufigkeit der Erkrankung

Die in der Anlage aufgeführten Leukämien, Lymphome und soliden Tumoren treten mit unterschiedlicher Inzidenz auf. Die Behandlungsmethode „Stammzelltransplantation“ wird neben anderen Therapieverfahren bei diesen Erkrankungen eingesetzt. Der Jahresbericht des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation weist für das Jahr 2002 1.116 Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation und 3.009 Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation aus.

Spontanverlauf

Wie unter dem Punkt „Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden“ dargestellt, existieren wissenschaftliche Erkenntnisse, die belegen, dass bei bestimmten bösartigen Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems durch Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann. Bei anderen Erkrankungen fehlen diese Nachweise.

Diagnostische und therapeutische Alternativen

Je nach Art der malignen Erkrankung besteht die therapeutische Alternative in konventionell dosierter Chemotherapie oder in einer immunsuppressiven Behandlung.

Ökonomische Relevanz

Kostenabschätzung für den einzelnen Patienten

Behandlungen mit Stammzelltransplantation werden die höchsten Krankenhausentgelte zugeordnet. Bei den bis Ende 2003 gültigen Fallpauschalen der Gruppe 11 betrug das Entgelt für allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandten Spendern bis zu € 185.000 (FP 11.01) und auch im DRG-System können sehr hohe Relativgewichte zugeordnet werden (DRG A04A „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, HLA-verschieden“: Relativgewicht nach G-DRG Version 2004: 31,258).

Kosten-/Nutzenabwägung

Behandlungen mit Blutstammzelltransplantation sind im Einzelfall mit sehr hohen Kosten verbunden. Dies zeigt sowohl die sehr hohe Bewertung der Fallpauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation der Gruppe 11, die bis 31.12.2003 gültig waren als auch die Bewertung der DRG-Pauschalen für Behandlungen mit Stammzelltransplantation seit 01.01.2004. Eine positive Kosten-/Nutzenabwägung kann sich deshalb nur bei solchen Fällen ergeben, bei denen wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse bestehen, dass durch Behandlung mit Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventionellen Behandlungsmethoden die Heilungschance signifikant erhöht werden kann oder die Überlebenszeit signifikant verlängert werden kann. Die Mehrkosten im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie ergeben sich aufgrund der Kosten für die Transplantatbeschaffung und der höheren Nebenwirkungsrate bei myeloablativer Therapie. Bei allogenen Stammzelltransplantationsverfahren ergeben sich außerdem erhebliche zusätzliche Kosten zur Prophylaxe und Behandlung immunologischer Komplikationen (sogenannte Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung). Bei vergleichbarem medizinischen Nutzen muß deshalb entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot in jedem Fall auf konventionelle Behandlungsmethoden anstelle von Behandlungen mit Stammzelltransplantation verwiesen werden.

Antrag zur Beratung

Wir beantragen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, vordringlich zu bewerten, welche Behandlungen mit Stammzelltransplantation und aus Blutstammzellen abgeleiteten Zellkompartimenten im Hinblick auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche

Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Wir beantragen aufgrund der höheren Kosten und der im Vergleich zum EU-Durchschnitt erhöhten Behandlungsfrequenz zunächst das Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation und anschließend das autologe Transplantationsverfahren unter folgenden Gesichtspunkten zu bewerten:

- **Welche der in der Anlage genannten Verfahren der Stammzelltransplantation sind für welche der in der Anlage genannten Indikationen mit einem wissenschaftlich gesicherten Nutzen verbunden?**

Das diesem Antrag beigefügte Gutachten des Kompetenz Centrum Onkologie kann als Basis für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen
In Vertretung


Dr. med. Axel Meeßen

Anlagen

5.2 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG

30. Juli 2009

1577



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Original: <i>Sc 30/7/09</i>			
Kopie:			
Eingang: 30. Juli 2009			UP
GF	M-VL	OS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz

HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn

TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 28. Juli 2009
AZ 213 - 44746 - 34

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 28.05.2009

hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

**Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei
schwerer aplastischer Anämie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.g. Beschluss vom 28.05.2009 zur Änderung
der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbucher

5.3 Veröffentlichung des Beschlusses

BAnz. Nr. 121 (S. 2 817) vom 18.08.2009

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung [1185 A]
eines Beschlusses
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. S. 4466), zuletzt geändert am 19. Juni 2008 (BAnz. 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
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Bericht der Themengruppe „Stammzelltransplantation“

Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

Bericht zur Bewertung
von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit
der sektorenübergreifenden Themengruppe
des Gemeinsamen Bundesausschusses

14.03.2008

Themengruppe „Stammzelltransplantation“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Auf dem Seidenberg 3a

53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis

1	Vorwort.....	1
2	Aufgabenstellung	2
3	Medizinische Grundlagen.....	3
3.1	Epidemiologie und Symptomatik	3
3.2	Mögliche Ursachen.....	4
3.3	Diagnose	5
3.4	Therapie	5
3.4.1	Supportive Therapie	5
3.4.2	Immunsuppressive Therapie	6
3.4.3	Allogene Stammzelltransplantation	7
3.4.4	Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen	11
3.4.5	Behandlungsempfehlungen	11
3.5	Prognose.....	12
4	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens der Allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	14
4.1	Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht).....	14
4.1.1	Resultierender Studienpool für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression	14
4.1.2	Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression	14
4.2	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichtes.....	22
4.3	Inhaltliche Kommentierung und Bewertung aus Sicht der Themengruppe	23
4.3.1	Nutzenbewertung im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie	23
4.3.2	Nutzenbewertung nach „Ausschöpfen“ immunsuppressiver Therapie.....	24
4.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen.....	29
4.4.1	Stellungnahme Universitätsklinik Leipzig	29
4.4.2	Stellungnahme Universitätsklinik München.....	30
4.4.3	Zusammenfassende Auswertung der Stellungnahmen.....	33

5	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie.....	36
5.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik	36
5.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	36
5.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen.....	37
5.3.1	Transplantation von Stammzellen mit HLA-angepassten verwandten Spendern	37
5.3.2	Immunsuppressive Therapie	38
5.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	42
6	Zusammenfassende Empfehlung der Themengruppe	45
7	Anhang.....	51
7.1	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	51
7.2	IQWiG-Auftrag zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	58
7.3	Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	60
7.4	Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie	61

1 Vorwort

Der vorliegende Bericht der Themengruppe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur „allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie“ befasst sich mit der sektorenübergreifenden Darstellung des Nutzens und der Notwendigkeit für diese Methode. Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt.

Aussagen zur sektorbezogenen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit werden in einem nächsten Schritt entsprechend der vorliegenden Anträge durch die Gremien der verschiedenen Sektoren innerhalb des Gemeinsamen Bundesausschusses erarbeitet werden.

Das beauftragte IQWiG erstellte nach umfangreicher Bearbeitung der Fragestellung einen Abschlussbericht, der durch die Themengruppe formal abzunehmen und ggf. inhaltlich zu kommentieren war. Für die Darstellung der Arbeit der Themengruppe wird ein modularer Aufbau gewählt, dessen „innerer Kern“ durch den Abschlussbericht des IQWiG im Anhang dieses Berichtes der Themengruppe gebildet wird (siehe Anhang 7.3).

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine kurze Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung durch die Themengruppe mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichtes dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen der schweren aplastischen Anämie werden in diesem Bericht erläutert und ggf. durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im IQWiG-Bericht aufgegriffen.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wurde durch die Themengruppe vorgenommen und wird ebenfalls in diesem Bericht dargestellt.

2 Aufgabenstellung

Die Überprüfung der Stammzelltransplantation, Teilindikation schwere aplastische Anämie, im Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V „Krankenhausbehandlung“⁶ gemäß § 137 c SGB V⁷ wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen.

Das Thema wurde 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 mit der Bitte um Stellungnahme veröffentlicht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V am 15.03.2005 mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen. Eine Konkretisierung des Auftrages erfolgte durch den Gemeinsamen Bundesausschuss am 26.09.2005.

Eine sektorenübergreifende Themengruppe des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde eingerichtet, um den Bericht des IQWiG abzunehmen, die beim Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen auszuwerten und zusammenfassend sektorenübergreifend über Nutzen und Notwendigkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie gegenüber den zuständigen Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu berichten.

⁶ i.d.F. des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) vom 14.11.2003 (BGBl I 2190)

⁷ i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

3 Medizinische Grundlagen⁸

3.1 Epidemiologie und Symptomatik

Unter einer aplastischen Anämie wird eine Störung der hämatopoetischen Stammzellen verstanden, die zu einer Panzytopenie, also einer Verminderung der im peripheren Blut nachweisbaren Zellen aller 3 Zellreihen der Blutbildung, und einer Verminderung der Zellen im Knochenmark führt. Sie wurde erstmalig 1888 von Paul Ehrlich bei einer jungen Frau beschrieben, die aufgrund einer akut einsetzenden Erkrankung mit schwerer Anämie, Blutungsneigung, Fieber und hypozellulärem Knochenmark verstarb.

Die aplastische Anämie ist eine sehr seltene Krankheit, deren Neuerkrankungsrate in den USA und Europa mit 2 pro 1 000 000 Einwohner pro Jahr angegeben wird. Für Asien wird die Inzidenz auf einen 2- bis 3-fach höheren Wert geschätzt. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Der Erkrankungsbeginn kann prinzipiell in jedem Alter liegen, die höchste Inzidenz zeigt sich jedoch in einem Alter zwischen 15 und 25 Jahren. Ein zweiter, kleinerer Erkrankungsgipfel tritt im Alter von über 60 Jahren auf.

Die aplastische Anämie wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt (siehe Abschnitt 3.3). Der vorliegende Bericht betrachtet die als schwer und als sehr schwer klassifizierten aplastischen Anämien (SAA beziehungsweise VSAA), die beide lebensbedrohende Krankheitsbilder darstellen. Bei unbehandeltem Verlauf wird für die aplastische Anämie allgemein geschätzt, dass die Mortalität 5 Jahre nach Diagnosestellung mehr als 70 % beträgt. Für die schwere oder sehr schwere aplastische Anämie wurde bei rein supportiver Therapie eine Mortalität von annähernd 80 % innerhalb von 2 Jahren beobachtet. In weniger als 5 % wird über Spontanremissionen nach Elimination auslösender Agenzien berichtet.

Klinische Symptome treten infolge der herabgesetzten Konzentration der 3 korpuskulären Bestandteile des Blutes und, je nach Schweregrad, sehr abrupt oder sich über Wochen bis Monate hinziehend, auf. In Tabelle 1 sind beispielhaft diese Symptome dargestellt.

Am häufigsten und daher wichtig für die Symptomatik und Diagnostik ist die Thrombozytopenie mit vielfältigen Blutungszeichen. Symptome der Anämie treten anfangs bei etwa einem Drittel der Patienten auf, zu Zeichen der Leukopenie kommt es nur selten. Im Verlauf der Erkrankung stehen Blutungskomplikationen und neutropeniebedingte Infektionen als Haupttodesursachen im Vordergrund.

⁸ Übernommen aus dem IQWiG Bericht (Kapitel 1 Hintergrund) ohne Literaturangaben. Ergänzungen der Themengruppe sind *kursiv* gekennzeichnet.

Tabelle 1: Klinische Symptome der aplastischen Anämie

Blutkorpuskel	Funktion	Zellarmut	Symptome
Polymorphkernige neutrophile Leukozyten	Immunabwehr von Infektionserregern	Neutropenie	Vermehrte Neigung zu Infektionen, schwerwiegende Infektionen
Thrombozyten	Blutgerinnung	Thrombopenie	Auffällige oder schwerwiegende Blutungen
Erythrozyten	Sauerstofftransport	Anämie	Körperliche Schwäche und Kurzatmigkeit

3.2 Mögliche Ursachen

Eine Vielzahl von Agenzien jeglicher Natur kann die erworbene SAA auslösen. Beispiele sind Arzneimittel, chemische Substanzen, Bestrahlung und Infektionserreger wie Mycobacterium tuberculosis sowie Hepatitis-A- und -B-Viren. Aplastische Anämien können auch mit einer nicht-infektiösen Hepatitis oder Autoimmunerkrankungen assoziiert sein. Sehr selten kann die erworbene aplastische Anämie im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft auftreten. In mehr als 50 % der Fälle kann der Auslöser der Krankheit nicht geklärt werden. Eine autoimmun bedingte Zerstörung der hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks wird als pathogenetischer Prozess angenommen. Die genetischen und pathophysiologischen Grundlagen sind allerdings letztlich noch nicht genau bekannt und viele aus bestimmten Beobachtungen abgeleitete Hypothesen bedürfen noch der definitiven Klärung.

Die aplastische Anämie kann gemeinsam mit hämatologischen Krankheiten, die durch die Proliferation bestimmter Zellklone charakterisiert sind wie beispielsweise die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) oder das myelodysplastische Syndrom (MDS), in Erscheinung treten oder sich im Verlauf zu diesen Erkrankungen hin entwickeln. Inwieweit hier eine Erkrankung die andere bedingt oder auch bestimmte Behandlungsformen der aplastischen Anämie (immunsuppressive Therapie, siehe Abschnitt 3.5) den Übergang zu diesen klonalen Erkrankungen begünstigen, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert.

Die erworbene schwere und sehr schwere aplastische Anämie ist differentialdiagnostisch von den erblichen mit einer Insuffizienz des Knochenmarks einhergehenden Krankheiten zu unterscheiden (zum Beispiel Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond-Syndrom). Diese Krankheiten haben eine andere Ätiopathogenese und sind häufig im Sinne eines Syndroms mit anderen körperlichen Veränderungen assoziiert.

3.3 Diagnose

Die Verdachtsdiagnose einer erworbenen schweren aplastischen Anämie wird im peripheren Blut anhand des Blutbildes und des Differentialblutbildes gestellt. Die Sicherung der Diagnose und insbesondere die Abgrenzung zu anderen Krankheiten, die mit Panzytopenie einhergehen, erfolgt durch eine Knochenmarksbiopsie.

Die Klassifizierung in die sehr schwere (VSAA), schwere (SAA) und moderate (MAA) Form der erworbenen aplastischen Anämie richtet sich nach den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien für das Ausmaß der Panzytopenie im peripheren Blut.

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der erworbenen aplastischen Anämie

Kriterium	VSAA	SAA	MAA(a)
Polymorphkernige neutrophile Leukozyten	< 0,2 G/L	< 0,5 G/L	< 1,0 G/L
Thrombozyten	< 20 G/L	< 20 G/L	< 50 G/L
Retikulozyten	< 20 G/L	< 20 G/L	< 60 G/L
a: Die moderate Form (MAA) ist laut Auftrag nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.			

Für die Diagnosestellung der SAA und MAA müssen 2 der 3 genannten Kriterien (Tabelle 2) zusätzlich zum Befund eines hypozellulären Knochenmarks (Reduktion um mindestens 50 %) erfüllt sein. Für die VSAA gilt im Unterschied zur SAA, dass die Anzahl der polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten (Granulozyten) unter 0,2 G/L liegen muss.

3.4 Therapie

3.4.1 Supportive Therapie

Die Substitution von Blutbestandteilen, die Infektionsprophylaxe und die Behandlung bei vermuteter oder nachgewiesener Infektion stellen symptomatische lebenserhaltende Maßnahmen bei der Versorgung von Patienten mit erworbener SAA und VSAA dar. Die fehlenden Blutzellen werden durch Transfusion von in der Regel Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten, gelegentlich auch von Granulozyten ersetzt. Diese Therapie kann immer dann notwendig sein, wenn die niedrige Zellzahl zu starke Symptome verursacht und lebensbedrohend ist. Die langfristige Substitution mit Blutbestandteilen kann allerdings zu Sensibilisierungen des Immunsystems führen, die sich negativ auf die Erfolgsaussichten einer späteren Transplantation auswirken können.

3.4.2 Immunsuppressive Therapie

Patienten, für die aus verschiedenen Gründen eine Stammzelltransplantation (siehe nachfolgender Abschnitt) nicht vorgesehen oder möglich ist, können mit Medikamenten behandelt werden, die die gegen die Stammzellen gerichteten Immunreaktionen unterdrücken sollen. Zumeist erfolgt eine Kombinationsbehandlung aus Antithymozytenglobulin (ATG), das kurzfristig über mehrere hintereinander folgende Tage verabreicht wird, und der längerfristigen Gabe (mindestens 16 Wochen) von Cyclosporin A (CsA). Die nicht unterbrochene Behandlungsdauer mit CsA kann mehrere Jahren betragen, frühzeitiges Absetzen einen Rückfall provozieren. Kortikosteroide werden zur Prävention einer Serumkrankheit begleitend zum ATG und anschließend ausschleichend eingesetzt.

Das Regime aus ATG und CsA stellt die immunsuppressive Therapie (IS) im engeren Sinne dar. Daneben kommen entweder zusätzlich oder alternativ, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, ein Proliferationshemmer von B- und T-Lymphozyten, und Campath, ein gegen das CD52-Antigen gerichteter monoklonaler Antikörper, zum Einsatz. Deren jeweiliger Stellenwert ist allerdings gegenwärtig umstritten beziehungsweise als experimentell anzusehen, gegebenenfalls stellen sie eine Option bei Nichtansprechen auf ATG und CsA dar. In ihrer Wertigkeit ebenfalls unklar ist die zusätzliche Gabe des Granulozytenkolonie stimulierenden Faktors (G-CSF).

Ergänzung seitens der Themengruppe:

ATG wurde bisher von Pferden oder Kaninchen gewonnen, so dass gegebenenfalls bei Nichtansprechen ein Präparat der jeweiligen anderen Quelle eingesetzt werden konnte. Aktuell steht jedoch nur noch ein Kaninchen-ATG-Präparat zur Verfügung, das für die Therapie der aplastischen Anämie eine Zulassung hat, wobei der Zulassungsstatus sich hier auf eine Therapie beschränkt, „wenn andere Therapien versagen“.

Bei Patienten mit Unverträglichkeiten für Kaninchen-ATG steht allerdings als Importarzneimittel Pferde-ATG (ATGAM®) der Fa. Pfizer zur Verfügung, welches u. a. in den USA, Spanien, Polen und Kanada zugelassen ist. Die FDA-Zulassung bezieht sich u. a. auf Patienten mit SAA, die für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Die immunsuppressive Therapie ist in aller Regel weniger eine kurative als vielmehr eine symptomatische Behandlungsoption, die auf eine Reduktion der Anzahl zerstörter Zellen zielt. Die Ansprechraten für die Kombination aus ATG und CsA werden in aktuellen Übersichten mit 60 % bis 80 % angegeben. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass in der Literatur unterschiedliche Definitionen für ein (komplettes beziehungsweise partielles) Ansprechen zu finden sind. Weiterhin muss bei entsprechenden Schätzungen der Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn, zu dem das Ansprechen beziehungsweise das Nichtansprechen (no response; refraktäre SAA) untersucht wurde, beachtet werden. Dieser Zeitpunkt variiert ebenfalls in der Literatur und reicht von 2,5 bis maximal 12 Monate. Patienten, die (initial) nicht ansprechen, haben ein deutlich ungünstigeres Outcome. Es besteht allerdings die Möglichkeit eines oder mehrerer weiterer Behandlungsversuche, unter anderen mit Variationen der Erst- (beziehungsweise nachfolgenden) IS, die ihrerseits wieder Erfolg versprechend sein können.

Etwa 30 % bis 40 % der Patienten erleiden ein Wiederauftreten beziehungsweise einen Rückfall (Relapse) der Krankheit nach initialem Ansprechen, wobei jedoch auch hier die Kriterien nicht einheitlich sind. Ein Relapse ist nicht zwangsläufig mit einer schlechten Prognose verbunden, und die Chancen auf ein erneutes Ansprechen werden als gut beschrieben.

3.4.3 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation, also die Infusion von gesunden Stammzellen eines anderen Individuums in die Blutbahn des Patienten, kann durch die Produktion von peripheren Blutzellen durch die fremden Vorläuferzellen zu einer Heilung der Krankheit führen. Der ideale Spender für eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) ist ein HLA-angepasster verwandter Spender (Matched Related Donor, MRD), der jedoch lediglich etwa 30 % der Patienten mit schwerer aplastischer Anämie zur Verfügung steht. In der Regel sind dies HLA-angepasste Geschwister-spender (Matched Sibling Donor, MSD). Für etwa 70 % der Patienten verbleibt neben einer Behandlung mit IS die Transplantation von Stammzellen HLA-angepasster nichtverwandter Spender (Matched Unrelated Donor, MUD) oder HLA-nichtangepasster verwandter (Mismatched Related Donor, MMRD) oder nichtverwandter Spender (Mismatched Unrelated Donor, MMUD) als Alternative.

Voraussetzung für eine Stammzelltransplantation ist die so genannte Konditionierung, bei der die körpereigene Immunabwehr durch eine hochdosierte Chemo- und/oder Strahlentherapie (bei der SAA je nach Stammzellquelle) hochgradig unterdrückt wird, um ein Anwachsen (Engraftment) des Transplantats zu ermöglichen beziehungsweise eine (frühe) Abstoßung zu vermeiden. Für die MRD sowie für die MUD bei Kindern und Jugendlichen mit SAA wird eine Strahlentherapie zur Konditionierung allerdings nicht mehr empfohlen. Die immunsuppressive Therapie wird für mindestens 1 Jahr fortgeführt, um eine späte Abstoßung und das Auftreten einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GVHD) zu verhindern.

Ergänzung der Themengruppe:

Bei Patienten mit SAA und Transplantation mit den Stammzellen eines nicht-verwandten Spenders wurde die Kombination aus Pferde-ATG (30 mg/m² x 3), Cyclophosphamid (50 mg/kg x 4) und niedrig dosierter Ganzkörperbestrahlung (2 Gy) als häufig eingesetztes Protokoll für die Konditionierung entwickelt (Deeg HJ et al., Blood 108: 1485-1491, 2006). Aktuell steht jedoch nur noch ein Kaninchen-ATG-Präparat zur Verfügung, das für die Therapie der aplastischen Anämie eine Zulassung hat, wobei der Zulassungsstatus sich hier auf eine Therapie beschränkt, „wenn andere Therapien versagen“. Bei Patienten mit Unverträglichkeiten für Kaninchen-ATG steht allerdings als Importarzneimittel Pferde-ATG (ATGAM®) der Fa. Pfizer zur Verfügung, welches u. a. in den USA, Spanien, Polen und Kanada zugelassen ist. Die FDA-Zulassung bezieht sich u. a. auf Patienten mit SAA, die für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Quellen für hämatopoetische Stammzellen

Hämatopoetische Stammzellen können prinzipiell aus 3 Quellen gewonnen werden: aus Knochenmark (Bone Marrow, BM), aus peripherem Blut (Peripheral Blood Stem Cells, PBSC) und aus Nabelschnurblut (Cord Blood Stem Cells, CBSC). Während früher ausschließlich Stammzellen aus Knochenmark transplantiert wurden, kommen zunehmend auch aus peripherem Blut gewonnene Stammzellen zum Einsatz. Diese sind gemäß einer aktuellen Meta-Analyse (ohne spezifischen Fokus auf die aplastische Anämie) zwar einerseits mit einem schnelleren Anwachsen assoziiert, andererseits jedoch mit einer erhöhten Rate von chronischer GVHD. Die Behandlung mit aus Nabelschnurblut gewonnenen Stammzellen kann gegebenenfalls auch eine Behandlungsoption darstellen. Allerdings sind die Einsatzmöglichkeiten aufgrund der geringen Zahl von Stammzellen, die in einer Nabelschnurblutspende enthalten sind, begrenzt und es liegen damit bisher nur wenige Erfahrungen vor; vor allem fehlen Langzeitergebnisse dieser Option.

HLA-Typisierung

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) umfasst die Gene der humanen Leukozytenantigene (Human Leukocyte Antigens, HLA), die die Eigenschaften und damit die Verträglichkeit von Transplantationsgeweben bestimmen. Transplantationsrelevante Gene sind prinzipiell HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP. Ideal ist eine vollständige Übereinstimmung der analysierten DNA-Sequenzen. Die fehlende Übereinstimmung der HLA-Allele ist mit einem erhöhten Risiko einer Transplantatabstoßung und Entwicklung einer GVHD sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert. Ob eine Abweichung (mismatch) in der genetischen Sequenz gegebenenfalls tolerabel ist, hängt von verschiedenen Faktoren ab.

Früher wurden anhand serologischer Methoden die HLA-Antigene mit deutlich geringerer Auflösungskraft untersucht (Phänotyp). Hierbei können Abweichungen unerkannt bleiben, die erst mittels hochauflösender molekulargenetischer Methoden manifest werden (Genotyp). Zurzeit werden nicht immer alle 6 oben genannten Genorte untersucht; dies betrifft HLA-DQ und noch mehr HLA-DP. Das National Marrow Donor Program (NMDP) hat beispielsweise für die Suche nach nichtverwandten Spendern eine hochauflösende (molekulargenetisch untersuchte) Übereinstimmung der Regionen HLA-A, HLA-B, HLA-C und HLA-DRB1 empfohlen.

Für die Beschreibung verschiedener Ausprägungen der HLA-Anpassung und der möglichen verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Spender und Empfänger werden in der Literatur folgende Bezeichnungen verwendet, allerdings nicht immer einheitlich (siehe auch Abbildung 1): "Related" bedeutet, dass Spender und Empfänger familiär verwandt sind. "Unrelated" bedeutet, dass keine familiären Beziehungen bestehen. Eltern haben in der Regel nur 1 von 2 Allelen angepasst, was als "haploidentisch" bezeichnet wird. Eine HLA-Übereinstimmung liegt in diesem Fall nicht vor. Eineiige Zwillinge werden als "syngene" Spender von den allogenen Spendern differenziert. "Sibling" bedeutet, dass der Spender eine Schwester oder ein Bruder des Empfängers ist. Zwischen 2 Geschwistern kann eine hochgradige HLA-Angepasstheit bestehen, je nachdem, welche HLA-Regionen mit welcher Methode untersucht werden. "Related" schließt also "Sibling" ein und wird häufig auch benutzt, um – als Überbegriff – die Transplantation zwischen 2 Geschwistern zu beschreiben.

Definitionsgemäß wären auch der Cousin oder die Cousine in diesen Begriff eingeordnet, es ist jedoch weniger wahrscheinlich, in dieser Verwandtengruppe HLA-Anpassung zu identifizieren, als bei den Geschwistern. "Matched" soll Angepasstheit, Verträglichkeit, Kompatibilität beziehungsweise Übereinstimmung, bezogen auf die – untersuchten – HLA-Regionen,

bedeuten. Mit dem Begriff "mismatched" wird die Abweichung der Eigenschaften einer oder mehrerer HLA-Regionen zwischen Spender und Empfänger bezeichnet.

"Alternative" wird verwendet, um Spender zusammenzufassen, die sowohl nicht HLA-angepasst als auch nichtverwandt sind. In neuerer Zeit wurde mit Hilfe der hochauflösenden HLA-Typisierung jedoch eine differenzierte Betrachtung ermöglicht, die eine pauschale Auswertung in der Gruppe "alternative" nicht mehr gerechtfertigt erscheinen lässt. Darüber hinaus scheint die Bedeutung der HLA-Anpassung tendenziell deutlicher hervorzutreten als das verwandtschaftliche Verhältnis. Teilweise werden auch HLA-angepasste verwandte Spender, die nicht Geschwister sind, unter "alternative" subsummiert.

Kurzgefasste Definitionen für Spenderkategorien wurden aktuell von Ljungman et al. formuliert: Danach ist ein HLA-identischer Geschwisterspender ("HLA-identical sibling donor") sowohl genotypisch als auch phänotypisch mit dem Empfänger identisch. Ein gut angepasster nichtverwandter Spender ("well-matched unrelated donor") stimme in 9 von 10 oder in 10 von 10 Allelen auf der Basis hochauflösender Typisierung mit dem Empfänger überein. Ein nicht-angepasster nichtverwandter Spender ("mismatched unrelated donor") stimme für 6 bis 8 von 10 Allelen (ebenfalls auf der Basis hochauflösender Typisierung) mit dem Empfänger überein.

Die oft benutzte Bezeichnung "identisch" kann nicht ganz präzise verwendet werden, da je nach Untersucher nicht immer alle 12 Allele der 6 oben genannten Genorte untersucht werden. Darüber hinaus gibt es weitere HLA-Merkmale, in denen sich Spender und Empfänger unterscheiden können. Die Bezeichnung "kompatibel" erscheint in diesem Zusammenhang exakter, trägt jedoch – bei großzügiger Auslegung – eine Wertung über einen Zustand mit sich, der sich in der Zukunft nach der Transplantation erst noch zeigen muss. Die Ausdrücke "angepasst" versus "nichtangepasst" werden als für die Beschreibung der untersuchten HLA-Übereinstimmung beziehungsweise HLA-Nichtübereinstimmung neutralere Bezeichnungen angesehen und daher im vorliegenden Bericht vorzugsweise benutzt.

Ergänzung der Themengruppe:

Nach Bewertung der Themengruppe muss „matched“ mit „passend“ oder „übereinstimmend“ übersetzt werden.

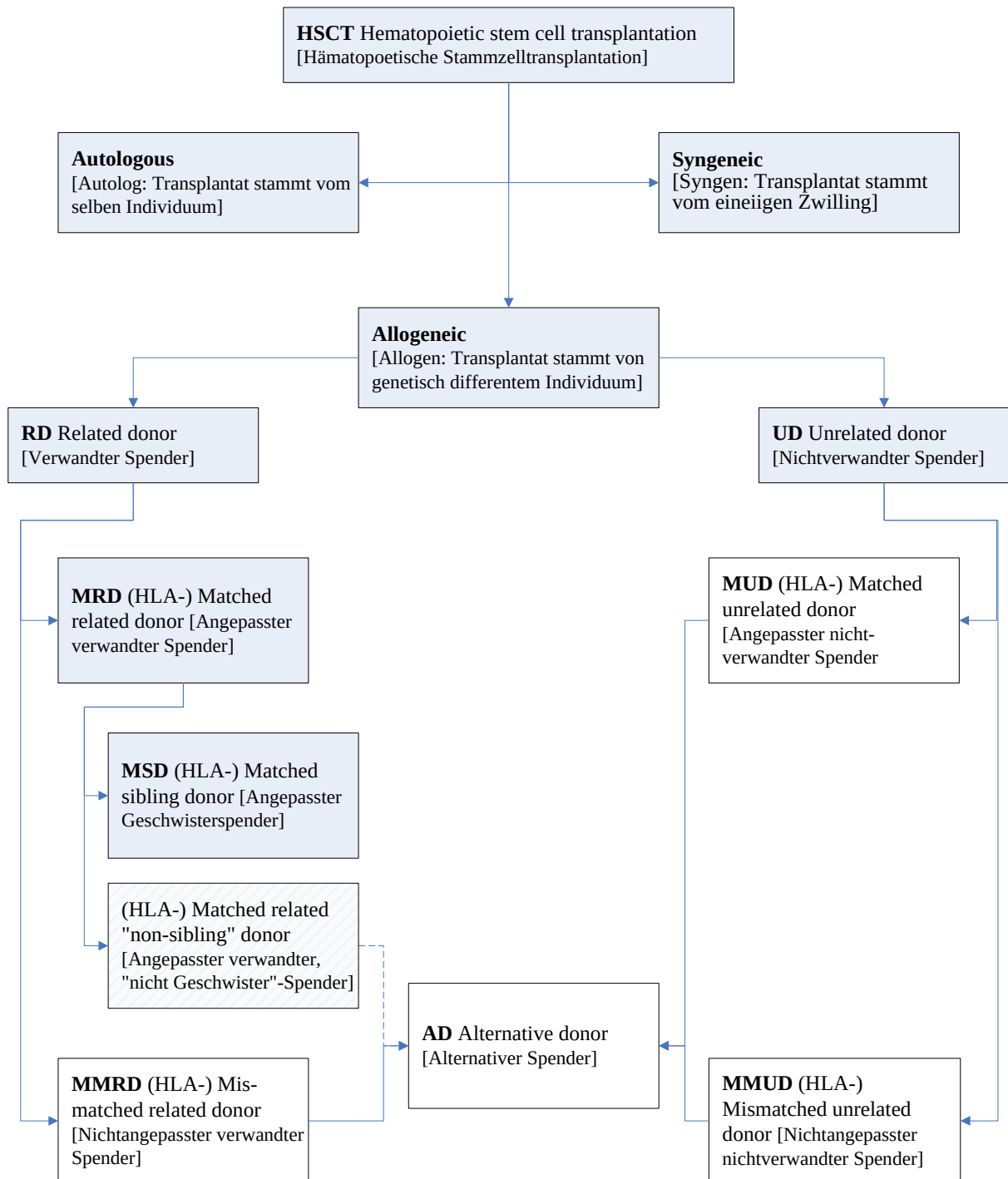


Abbildung 1: In der Literatur verwendete Begriffe für HLA-Anpassung und Spender-Empfänger-Beziehungen

3.4.4 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen

Langfristige Komplikationen beziehungsweise unerwünschte Begleiterscheinungen ergeben sich bei der IS neben den unmittelbaren Nebenwirkungen der eingesetzten Immunsuppressiva daraus, dass die Erkrankung durch diese Therapie allein bei den meisten Patienten nicht geheilt werden kann und gegebenenfalls ein Leben lang behandelt werden muss. Auch bei einem Ansprechen auf die Therapie erreichen nicht alle Patienten normale Werte der korpuskulären Bestandteile des Blutes, so dass sie – auch ohne Transfusionspflichtigkeit – durch entsprechende Symptome beeinträchtigt bleiben. Ein weiteres schwerwiegendes Problem besteht in der Entwicklung von lebensbedrohenden klonalen beziehungsweise malignen Folgekrankheiten bei einem nicht geringen Anteil der Patienten. Der Zusammenhang zwischen Grunderkrankung, klonalen Folgekrankheiten und den bei der IS eingesetzten Medikamenten wird jedoch gegenwärtig kontrovers diskutiert.

Wesentliche Komplikationen der Stammzelltransplantation stellen die unmittelbar transplantationsassoziierte Mortalität und die GVHD dar, bei der sich die Spenderzellen gegen den Empfängerorganismus richten. Die akute GVHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft hauptsächlich Haut, Gastrointestinaltrakt und Leber. Sie tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später auftretende Symptome als chronische GVHD bezeichnet werden. Obwohl bei 70 % bis 80 % der Patienten, bei denen sich in den ersten Wochen nach der Transplantation eine akute GVHD entwickelt, auch eine chronische Form beschrieben wird, ist der kausale Zusammenhang bisher unklar. Bei bis zu 35 % der allogenen transplantierten Patienten tritt die chronische GVHD de novo auf. Beide Formen können tödlich verlaufen. Die chronische GVHD kann sich in verschiedenen Organsystemen mit entsprechenden funktionellen Einbußen und Einschränkungen der Lebensqualität manifestieren. Häufig sind die Haut, der Mund-Rachen-Bereich, die Leber (zumeist asymptomatisch), der Gastrointestinaltrakt und die Augen, seltener die Lunge betroffen. Als Langzeitkomplikation nach einer Stammzelltransplantation muss – wie unter einer IS – auch das Auftreten von Malignomen beziehungsweise Sekundärneoplasien beachtet werden.

3.4.5 Behandlungsempfehlungen

In den Leitlinien nationaler und internationaler Experten gibt es klare Empfehlungen zum Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender. So gilt die MRD-HSCT als Therapie der ersten Wahl vor der IS für Patienten unterhalb einer allerdings in der Literatur unterschiedlich definierten Altersgrenze.

Angaben zum Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender sind weniger eindeutig. Sie gilt als eine Therapie, die mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden ist, und wurde in der Vergangenheit häufig als (nahezu) letzte Wahl nach Ausschöpfung sämtlicher Therapiealternativen in Erwägung gezogen. Aus dem zunehmenden Verständnis für die Bedeutung der HLA-Antigen-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger im Hinblick auf die Prognose und der Möglichkeit, mittels hochauflösender HLA-Typisierung präziser die HLA-Antigen-Übereinstimmung beschreiben zu können, hat sich die klinisch-praktische Frage entwickelt, ob die (M)UD-HSCT nicht nur eine "sequenzielle" Therapieoption darstellt, sondern insbesondere bei "guter" Übereinstimmung ("well matched", siehe vorheriger Abschnitt) auch alternativ zur IS als Zweitlinientherapie nach (ein- oder mehrfach) erfolgloser IS, bei jungen Patienten möglicherweise gar auch als Erstlinienthera-

pie, eingesetzt werden kann. In den aktuellen Empfehlungen der European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT) wird die (well) MUD-HSCT für Kinder bereits als "standard of care" eingestuft, ebenso für Erwachsene nach Relapse (unter IS) beziehungsweise (IS-)refraktärer SAA. Wann von einer (IS-)refraktären SAA auszugehen ist, wird allerdings offengelassen. In der Nomenklatur der EBMT bedeutet "standard of care", dass Ergebnisse nach Transplantation gleichwertig oder besser seien als solche unter einer anderen (Nicht-transplantations-)Alternative.

3.5 Prognose

Prognosedaten sind je nach Studie und kalendarischem Erhebungszeitraum variabel und von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. So wird berichtet, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht nur von der Therapieform, dem HLA-Status und dem Response auf die Therapie, sondern auch deutlich vom Alter der Patienten, der Anzahl vorausgegangener Transfusionen von Blutprodukten und dem seit der Diagnosestellung vergangenen Zeitraum abhängig ist.

Während nach rein supportiver Therapie nur wenige Patienten 5 Jahre nach Diagnosestellung überleben, wird die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter einer immunsuppressiven Therapie heutzutage auf 70 % bis 90 % geschätzt. Schätzungen für die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit belaufen sich auf 50 % bis 60 %, für die 15-Jahres-Überlebensrate auf etwa 50 %. Dieser Abfall gegenüber den 5-Jahres-Angaben ist möglicherweise auf die Entwicklung von lebensbedrohenden klonalen beziehungsweise malignen Folgekrankheiten zurückzuführen, deren kumulative Häufigkeit auf 15 % bis 25 % angenommen wird.

Bei Patienten mit einer Transplantation von Stammzellen HLA-angepasster verwandter Spender zeigten sich in der Mehrzahl der vergleichenden Studien höhere langfristige Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu Patienten unter einer IS. Dabei sind die Überlebensraten unter beiden Therapieformen in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, was unter anderen auf Verbesserungen bei den supportiven Maßnahmen zurückgeführt wird. Für die IS wird jedoch von manchen Autoren eine gewisse Stagnation in der Prognoseverbesserung konstatiert. Der Vorteil der Transplantation wird mit zunehmendem (medianem) Alter geringer beziehungsweise verschwindet ganz, was sich in den Empfehlungen als Zurückhaltung gegenüber dem Einsatz der Transplantation bei älteren Patienten niederschlägt.

Diese (vergleichenden) Daten sind allerdings mit Zurückhaltung zu interpretieren, da sie in keinem Fall einer tatsächlich randomisierten Studie entstammen. Vielmehr erfolgte die Zuteilung anhand der Spenderverfügbarkeit, und das auch nur teilweise, da häufig für ältere Patienten vornehmlich keine Transplantation vorgesehen war. In vielen Studien waren die Patienten unter immunsuppressiver Therapie deutlich älter, und insbesondere in älteren Studien entspricht das Verhältnis von transplantierten zu nichttransplantierten Patienten nicht dem zu erwartenden von etwa 0,3:0,7, was zumindest zum Teil auf die exklusive Durchführung der Transplantation bei jüngeren Patienten zurückgeführt werden könnte. Solange keine altersadjustierten Daten berichtet werden, ist die Interpretation erschwert.

Weiterhin ist zumeist nichts über die Patienten zu erfahren, für die ein passender Spender zur Verfügung gestanden hätte, die aber dennoch nicht transplantiert wurden (Unmöglichkeit einer Intention-to-treat-Analyse). Schließlich wird häufig in diesem Zusammenhang das Wartezeitproblem nicht (adäquat) beachtet, das heißt der selektive Ausschluss von Patienten,

die vor geplantem oder möglichem Therapiebeginn verstorben sind oder ein andersartiges Ereignis erlitten haben, das die vorgesehene Therapie undurchführbar werden lässt. Solche Wartezeiteffekte können in Regressionsanalysen mit Hilfe einer Modellierung der Wartezeit als zeitabhängigem Kofaktor adäquat berücksichtigt werden.

4 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens der Allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

Das IQWiG wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit Datum vom 15.03.2005 mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur in Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt. Anhand des am 23.12.2005 vorgelegten Berichtsplanes wurde bis zum 14.02.2007 der Abschlussbericht zur Allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie gemäß dem Methodenpapier (Version 1.0) des IQWiG erstellt.

Die Themengruppe hat den Bericht des IQWiG am 01.10.2007 als auftragsgemäß abgenommen (siehe Anhang, Kap: 7.4) und anschließend inhaltlich kommentiert.

Das IQWiG hat im Rahmen seines Generalauftrags am 22.01.2008 ein Arbeitspapier zur Fremdspender-Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie erstellt. Das Arbeitspapier bezieht sich auf die Bewertung einer relevanten Studie, die nach Fertigstellung und Veröffentlichung des o. g. Abschlussberichts publiziert wurde.

4.1 Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht)

4.1.1 Resultierender Studienpool für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression

Entfällt, da keine Studien die Einschlusskriterien des IQWiG erfüllten.

4.1.2 Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression

Insgesamt wurden vom IQWiG 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.

Tabelle 3: Charakteristika der Studien zur Fremdtransplantation nach erfolgloser Immunsuppression (Tabelle 6 des IQWiG-Berichts)

Studie	Design	Zahl der Patienten	Zahl der Zentren	Ort der Durchführung	Transplantationszeitraum
Deeg 2006	prospektiv; Entwicklung und Evaluierung von Konditionierungsregimes	87	17	USA, UK, Deutschland	1994–2004
Kennedy-Nasser 2006	retrospektiv, konsekutive Serie	18	1	USA	1997–2005
Passweg 2006	Register (CIBMTR)	232	112	weltweit (29 Länder)	1988–1998
Bacigalupo 2005	prospektiv; Evaluierung von Konditionierungsregimes	^(a) 38	13	Europa	1998–2004
Bunin 2005	prospektiv; Evaluierung PTCD	^(b) 12	1	USA	1992–2003
Kojima 2002	retrospektiv; konsekutive Serie	154	68	Japan	1993–2000
Deeg 1999	retrospektiv; keine weitere Angabe	141	36	USA	1988–1995
Margolis 1996	konsekutive Serie, keine weitere Angabe	^(c) 27	1	USA	1986–1994
Hows 1992	retrospektiv; keine weitere Angabe	40	5	USA, UK, Frankreich	1981–1990
Erläuterungen: CIBMTR = Center for International Blood and Marrow Transplant Research; PTCD = Partial T-Cell-Depletion a: davon 5 Patienten mit einer MMRD- (mismatched related donor) Transplantation, deren Ergebnis aber nicht getrennt berichtet wird b: 1 Patient mit Shwachman-Diamond-Syndrom c: zusätzlich 1 Patient mit angeborener amegakaryozytischer Thrombozytopenie beschrieben					

Tabelle 4: Patientencharakteristika in den Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression (Tabelle 7 des IQWiG-Berichts)

Studie	Einschlusskriterien und andere Charakteristika	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%) ^(b)	Zeit von Diagnose bis Transplantation (Monate) ^(a)
Deeg 2006	- kein Ansprechen auf IS nach 2,5 Monaten oder Relapse, nicht näher definiert - im Median 3 (1 bis 11) IS-Vorbehandlungen - bei Relapse auch Patienten ohne Kriterien für (V)SAA - 100 % mit Transfusionen von RBK oder Blutplättchen in der Vergangenheit	18 (1–53)	43	15 (3–328)
Kennedy-Nasser 2006	- Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert - Vorbehandlung mit ATG nur bei einem Teil der Patienten(c) - keine Angaben zur Transfusionsbedürftigkeit	8 (1–18)	56	12 (2,4–51,6)
Passweg 2006	- keine Einschlusskriterien spezifiziert - 6 % (MUD) beziehungsweise 4 % (MMUD) ohne Vorbehandlung - Vorbehandlung mit ATG bei 64 % beziehungsweise 71 %, von diesen 35 % beziehungsweise 36 % mehr als 1 Vorbehandlung - ca. 50 % mit mehr als 50 Transfusionen(e) in der Vergangenheit	16 (1–55) / 10 (2–44)(d)	47 / 31(d)	13 (2–245) / 11 (4–124)(d)
Bacigalupo 2005	- ≥ 1 "erfolglose" IS, nicht näher definiert - 100 % mit Transfusionsbedürftigkeit(e)	14 (3–37)	50	20 (1,5–100)
Bunin 2005	- "erfolglose" IS (bei 75 %) oder Relapse (25 %), nicht näher definiert - 100 % mit Transfusionsbedürftigkeit (RBK + Plättchen), > 20 Transfusionen(e) in der Vergangenheit	9 (1–20)	64(f)	16 (5–36)
Kojima 2002	- "zumeist" Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert	17 (1–46)	44	47 % ≥ 3 Jahre

	- 100 % mit Transfusionsbedürftigkeit (RBK + Plättchen), ca. 80 % mit ≥ 20 Transfusionen (RBK + Plättchen) in der Vergangenheit			
Deeg 1999	- kein Ansprechen auf IS oder Relapse, nicht näher definiert - Vorbehandlung mit ATG bei 84 %(g) - ca. 80 % beziehungsweise 85 % mit Transfusionen von RBK beziehungsweise Blutplättchen in der Vergangenheit	17 (1–47)	42	13 (3–162)
Margolis 1996	- Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert - 100 % mit Transfusionen(e) in der Vergangenheit, ca. 80 % mit > 10 Transfusionen	9 (2–24)	41	15 (4–84)
Hows 1992	- "zumeist" Patienten nach IS-Versagen, nicht näher definiert - ca. 80 % der Patienten mit Sensibilisierungen des Immunsystems und/oder systemischen Infektionen	19 (1–41)	25	13 (2–157)
Erläuterungen: IS = Immunsuppressive Therapie; RBK = Rote Blutkörperchen; MUD = Matched unrelated donor; MMUD = Mismatched unrelated donor; ATG = Antithymozytenglobulin a: Angabe als Median mit Spannweite, sofern nicht anders angegeben b: prozentualer Anteil der weiblichen Patienten c: in der Arbeit wurden 38 Transplantationen bei 36 Patienten beschrieben; davon erhielten 18 eine UD-Transplantation nach IS-Versagen, für die Angaben zur Vorbehandlung allerdings nicht getrennt berichtet wurden. Bei den 38 Transplantationen erfolgte bei 13 eine Vorbehandlung mit ATG. d: getrennt berichtet für MUD/MMUD e: nicht näher bezeichnet f: das Geschlecht wurde nur für 11 Patienten angegeben g: Angabe bezieht sich allerdings nur auf 49 Patienten				

Tabelle 5: Studien zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression – Angaben zur Transplantation (Tabelle 8 des IQWiG-Berichts)

Studie	HLA-Übereinstimmung	Nachbeobachtungszeit (Monate)(a)	Konditionierung		
				MUD	MMUD
Deeg 2006	62 MUD 25 MMUD	84 (14–122)	Cy + ATG + TBI 1 x 2 Gy 2 x 2 Gy 3 x 2 Gy Cy + TBI (6 x 2 Gy)(b)	35 12 8 7	11 6 6 2
Kennedy-Nasser 2006	11 MUD 7 MMUD	unklar(c)	Cy + ATG/Campath + TBI(d)	4/7	4/3
Passweg 2006	181 MUD 51 MMUD	62 (3–139) / 61 (8–136)(e)	Cy + AK(f,g) Cy + LFR(g) Cy + TBI(g) Cy allein Cy + Bu(g) andere	69 17 79 2 8 6	14 3 29 1 4 0
Bacigalupo 2005	28 MUD 5 MMUD(h)	21 (6–74)	Fludarabin + Cy + ATG		
Bunin 2005	4 MUD 8 MMUD	48 (13–153)	Cytosin Arabinosid / Thiotepa + Cy + TBI (13,2/12,0 Gy in 6 Fraktionen)(i)		
Kojima 2002	79 MUD 75 MMUD	29 (3–82)	Cy + ATG + TBI (2-10 Gy): 56; Cy + ATG + LFR (5-8 Gy): 26; Cy + TBI: 51; Cy + LFR: 13; andere: 8		
Deeg 1999	105 MUD 36 MMUD	36 (11–94)(j)	TBI allein: 1; TBI + Chemotherapie(k): 91; TBI + LFR + Chemotherapie: 7; LFR + Chemotherapie: 20; Chemotherapie: 20		
Margolis 1996	8 MUD 19 MMUD	33 (13–101)	Cytosin Arabinosid + Cy + TBI (14 Gy in 9 Fraktionen oder 13,3 Gy in 6 Fraktionen)		
Hows 1992	27 MUD 13 MMUD	50 (9–130)	22 intensiv: Cy + Hochdosisbestrahlung (> 10 Gy) 18 weniger intensiv: Cy allein oder Niedrigdosisbestrahlung (< 8 Gy)(l)		

Erläuterungen:

MUD = Matched unrelated donor; MMUD = Mismatched unrelated donor; Cy = Cyclophosphamid; ATG = Antithymozytenglobulin; TBI = Total Body Irridation; Gy = Gray; AK = Antikörper; LFR = Limited Field Radiation; Bu = Busulfan

- a: Angabe als Median mit Spannweite, sofern nicht anders angegeben (Bezug zumeist auf Überlebende)
- b: Patienten mit ATG-Intoleranz
- c: in der Arbeit wurden 38 Transplantationen bei 36 Patienten beschrieben; davon erhielten 18 eine UD-Transplantation nach IS-Versagen, für die Angaben zur Nachbeobachtungszeit allerdings nicht getrennt berichtet wurden
- d: jeweils 1 Patient MUD/MMUD erhielt zusätzlich Cytosin Arabinosid
- e: getrennt berichtet für MUD/MMUD
- f: zumeist ATG
- g: teilweise Gabe von weiteren Substanzen
- h: zusätzlich 5 Patienten mit einer MMRD- (mismatched related donor) Transplantation, deren Ergebnis aber nicht getrennt berichtet wird
- i: teilweise erhielten die Patienten zusätzlich ATG
- j: Angaben diskrepant zwischen Abstract und Hauptteil der Publikation
- k: nicht näher bezeichnet
- l: Hochdosisbestrahlung: entweder TBI oder LFR; Niedrigdosisbestrahlung: LFR

Tabelle 6: Ergebnisse zur Fremdspendertransplantation nach erfolgloser Immunsuppression (Tabelle 9 des IQWiG-Berichts)

Studie	Zeitpunkt	Überleben (%) ^(a)	GVHD (%) ^(b)		relevante Einflussfaktoren auf das Überleben
			akut ^(c)	chronisch	
Deeg 2006	~ 7 Jahre ^(d)	61 [k. A.] ^(e) 44 [k. A.]	70 [k. A.] / 75 [k. A.] ^(e)	52 [k. A.] / 57 [k. A.] ^(e,f)	- Alter (≤ 20 Jahre $\uparrow$, $p = 0,05$) ^(g)
Kennedy-Nasser 2006	4 Jahre	89 [k. A.] ^(h)	22 [k. A.] ⁽ⁱ⁾	13 [k. A.] ⁽ⁱ⁾	keine Angabe
Passweg 2006	5 Jahre	39 [31–46] ^(e) 36 [23–50]	48 [40–55] / 37 [25–51] ^(e)	29 [22–36] / 24 [13–36] ^(e,j)	- Alter (< 20 Jahre $\uparrow$, $p = 0,05$) ^(k) - Karnofsky Status (≥ 90 % $\uparrow$, $p < 0,05$)
Bacigalupo 2005 ^(l)	2 Jahre	73 [k. A.]	11 [k. A.]	27 [k. A.] ^(j)	- Alter (≤ 14 Jahre $\uparrow$, $p = 0,20$) ^(g) - Zeit bis Transplantation (< 590 Tage $\uparrow$, kein p-Wert)
Bunin 2005	~ 4 Jahre ^(d)	75 [k. A.]	25 [k. A.] ^(m,n)	33 [k. A.] ^(j,m)	keine Angabe
Kojima 2002	5 Jahre	56 [34–78] ^(o)	29 [14–44]	30 [12–48] ^(j,p)	- Alter (< 20 Jahre $\uparrow$, $p = 0,03$) ^(k) - weibliches Geschlecht ($\uparrow$, $p = 0,07$) - Zeit bis Transplantation (< 3 Jahre $\uparrow$, $p = 0,02$) - Konditionierung mit ATG ($\uparrow$, $p = 0,03$) - kein HLA-A- oder -B-Mismatch ($\uparrow$, $p = 0,04$)
Deeg 1999	5 Jahre	34 [26–43]	52 [k. A.] ^(q)	31 [k. A.] ^(r)	- Alter (< 20 $\uparrow$, $p = 0,09$) ^(k) - Zeit bis Transplantation (≤ 3 Jahre $\uparrow$, $p = 0,01$) - HLA-Übereinstimmung (MUD $\uparrow$ vs. MMUD, $p = 0,006$)
Margolis 1996	~ 3 Jahre ^(d)	54 [k. A.]	29 [k. A.] ^(m,s)	50 [k. A.] ^(j,m)	keine Angabe
Hows 1992	~ 4 Jahre ^(d)	28 [k. A.]	86 [k. A.]	k. A.	- Alter (< 15 Jahre $\uparrow$, $p = 0,03$) ^(g) - HLA-Übereinstimmung (MUD $\uparrow$ vs. MMUD, kein p-Wert)

Erläuterungen zu Tabelle 6:

GVHD Graft-Versus-Host-Disease

k. A. keine Angabe

MUD Matched unrelated donor

MMUD Mismatched unrelated donor

↑ günstigeres Ergebnis für die davor genannte Kategorie

a: Kaplan-Meier-Schätzer, sofern nicht anders vermerkt; in eckigen Klammern 95 %-Konfidenzintervall

b: kumulative Inzidenz

c: Grad II bis IV, sofern nichts anderes vermerkt

d: kein Kaplan-Meier-Schätzer zu einem bestimmten Zeitpunkt angegeben; Zeitpunkt des medianen Follow-ups

e: getrennte Angabe für MUD/MMUD

f: mit Therapienotwendigkeit

g: nichtadjustierte Analyse

h: 2 von 18 Patienten; in der Publikation wird zwar ein Konfidenzintervall angegeben, dies bezieht sich aber auf eine andere Schätzung, in die einerseits auch Patienten nach einer MMRD-Transplantation eingehen, in der aber andererseits 1 weiterer verstorbener Patient nach MUD-Transplantation nicht berücksichtigt wurde (der Patient erhielt Cytosin Arabinosid).

i: Grad III/IV bei akuter GVHD ("naiver" Schätzer), "extended" bei chronischer GVHD

j: "limited" oder "extensive"

k: adjustierte Analyse

l: 5 (von 38) Patienten mit einer MMRD- (mismatched related donor) Transplantation, deren Ergebnis aber nicht getrennt berichtet wird

m: "naiver" Schätzer

n: Grad I bis III

o: getrennte Angabe für MUD 60 %, für MMUD aufgeschlüsselt nach Art des mismatch: A-Locus 46 %, B-Locus 32 %, DRB1-Locus 71 %, ≥ 2 Loci 30 %

p: zum Zeitpunkt 2 Jahre; 15 % "extensive"

q: 37 % mit Grad III bis IV

r: "extensive"

s: 13 % mit Grad III bis IV

Das mediane Alter, der in den Studien betrachteten Patienten lag zwischen 8 und 19 Jahren, es wurden demnach hauptsächlich Kinder und Jugendliche untersucht. Hier wurden Überlebensraten von 28 % bis 89 % beschrieben, die sich auf Zeitpunkte von 2 bis etwa 7 Jahren nach Transplantation beziehen. Studien mit kürzer zurückliegenden Transplantationszeiträumen und solche, bei denen ausschließlich Kinder eingeschlossen waren, zeigten bessere Ergebnisse.

Angaben zu transplantationsbedingten Komplikationen beschränkten sich fast ausschließlich auf GVHD-Raten und Todesursachen. Die Zahlen zum Auftreten einer akuten GVHD schwankten zwischen 11 % und 75 % (für Grad III/IV zwischen 13 % und 37 %), zum Auftreten der chronischen Form zwischen 24 % und 57 % (für als "extensive" bezeichnet um 15 %).

Für das IQWiG sind diese Daten allerdings nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da in den zur Verfügung stehenden Publikationen die Patientencharakteristika nur unzureichend genau dargestellt waren. So fehle eine klare und einheitliche Definition, was unter einer erfolglosen immunsuppressiven Behandlung zu verstehen sei. Häufig wurden gemischte Kollektive von Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Immunsuppression und solchen mit einem Wiederauftreten der Erkrankung nach initial erfolgreicher Therapie betrachtet. Auch die Kriterien für ein fehlendes Ansprechen wurden praktisch nicht definiert. Auf dieser Basis lassen sich keine gesicherten Aussagen dahingehend treffen, ab wann von einer refraktären Situation auszugehen sei.

4.2 Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichtes

In seinem Fazit schreibt das IQWiG wörtlich (Seite 51 IQWiG-Bericht):

„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. Die generalisierte Anwendung der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar. Unter "kontrollierten klinischen Studien" sind dabei auch nicht randomisierte Studien zu verstehen, sofern adäquate Bedingungen für einen möglichst unverzerrten Vergleich, zum Beispiel durch die Minimierung eines Auswahlbias, geschaffen werden. Im Sinne der Patienten ist dringend eine wesentliche Verbesserung der Datenlage einschließlich obligater Publikation der Ergebnisse herzustellen.“

Es erscheint dennoch gerechtfertigt, Patienten, für die keine immunsuppressive Therapie mehr infrage kommt, also keine adäquate Therapiealternative besteht, die Fremdspender-Stammzelltransplantation anzubieten. Die Daten aus ergänzend betrachteten Studien, in denen die Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Patienten nach Versagen der immunsuppressiven Therapie oder nach Wiederauftreten der Erkrankung in einem 1-armigen Design untersucht wurde, lassen allerdings keinen eindeutigen Schluss dahingehend zu, ab wann von einer solchen refraktären Situation auszugehen ist. Hier sind klare Kriterien erforderlich, um den Nutzen für solche Patienten beschreiben zu können. Voraussetzung für den Einsatz der Fremdspender-Stammzelltransplantation in derartigen verzweifelten Fällen ist eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage.“

4.3 Inhaltliche Kommentierung und Bewertung aus Sicht der Themengruppe

4.3.1 Nutzenbewertung im Vergleich zur immunsuppressiven Therapie

Vom IQWiG konnten keine Vollpublikationen zu klinischen Studien zum Vergleich zwischen allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender und immunsuppressiver Therapie (IS) gefunden werden (Abschnitt 5.1.1, Seite 24 f des IQWiG-Berichts).

In Bezug auf die Erstlinienbehandlung war dieses Rechercheergebnis zu erwarten, da nach aktuellen wissenschaftlichen Empfehlungen die IS als Erstlinientherapie für Patienten ohne passenden Familienspender angesehen wird, die Fremdspendertransplantation dahingegen als Zweitlinientherapie, so dass zumindest kontrollierte Studien unter diesen Randbedingungen (Erstlinien- vs. Zweitlinientherapie) nicht durchzuführen sind.

In Abschnitt 5.1.4 „Potentieller Studienpool für den Vergleich Fremdspendertransplantation versus Immunsuppression“ (Seite 26f des IQWiG-Berichts) wurde über klinische Studien berichtet, zu deren Endauswertung noch keine Vollpublikation verfügbar ist. U. a. wurde im Abschlussbericht des IQWiG auf die Zwischenauswertung einer dieser Studien⁹ hingewiesen, die als Abstract auf der 46. Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) 2004 in San Diego vorgestellt wurde. Am 22.01.2008 wurde vom IQWiG ein Arbeitspapier an den G-BA übergeben, in dem die Endauswertung dieser Studie nach Veröffentlichung als Vollpublikation¹⁰ vorgestellt und ausgewertet wurde. Eingeschlossen wurden 205 Kinder und Jugendliche mit SAA im Alter von 2 bis 17 Jahren (Median 8 Jahre), bei denen kein HLA-identischer Familienspender in der Erstlinientherapie verfügbar war. Alle Patienten wurden zwischen 1997 und 2004 in 79 Zentren in Japan behandelt und sollten als Primärtherapie IS erhalten. 7 Patienten verstarben innerhalb der ersten 6 Monate nach Registrierung und wurden von der Auswertung ausgeschlossen. 60 Patienten sprachen unzureichend auf IS an und bedurften einer Zweitlinientherapie. 8 Patienten wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, 3 wegen Entwicklung eines MDS. Je nachdem, ob innerhalb von 6 Monaten nach Erstlinientherapie ein geeigneter alternativer Spender identifiziert werden konnte oder nicht, erhielten die restlichen 52 Patienten als Zweitlinientherapie allogene Stammzelltransplantation (n=31) oder erneut IS (n=21). Das Transplantat stammte von einem nicht-verwandten Spender (n=25), einem nicht HLA-identischen Familienspender (n=4) oder war Nabelschnurblut (n=2). Primärer Endpunkt der Studie war Überleben ohne Therapieversagen („failure free survival“, FFS) mit den als Ereignis gewerteten Faktoren Tod,

⁹ Kosaka Y, Kobayashi R, Ayukawa H, Kato K, Kaneko T, Kigasawa H, et al. Prospective Multicenter Trial Comparing Repeated Immunosuppressive Therapy (IST) with Stem Cell Transplantation (SCT) from an Alternative Donor as a Second-Line Treatment for Children with Acquired Aplastic Anemia (AA). Presented at the 46th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 04-07 December 2004, San Diego, Colifornia, USA [Online-Text]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2004; 104: Abstract 2815. [Zugriff am 12.04.2006]. Gelesen unter: <http://meeting.bloodjournal.org/cgi/content/abstract/104/11/2815>; Nr. 63 im Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichts

¹⁰ Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, Kobayashi R, Ayukawa H, Kaneko T, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. Blood (Online) November 2007; doi:10.1182/blood-2007-08-099168 (elektronische Vorabpublikation). URL: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/blood-2007-08-099168v1>

Nichterreichen eines Therapieansprechens innerhalb von 6 Monaten, Krankheitsprogression mit der Notwendigkeit einer klinischen Intervention und Rezidiv der Erkrankung. Das FFS nach 5 Jahren betrug nach IS 9,5 % und nach Transplantation 83,9 % ($p < 0,001$). Relativiert wird diese Differenz dadurch, dass bei insgesamt 6 Patienten in der IS-Gruppe noch später als 6 Monate nach Beginn der Zweitlinientherapie ein Ansprechen erreicht wurde. Im Gesamtüberleben bestand keine signifikante Differenz (5-Jahresüberlebensrate nach IS 95,2 % und nach Transplantation 93,5 %). 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.

4.3.2 Nutzenbewertung nach „Ausschöpfen“ immunsuppressiver Therapie

Deutlich umfangreicheres Datenmaterial konnte vom IQWiG zur Frage des Stellenwertes von allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten, bei denen die Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie ausgeschöpft worden waren, zur Verfügung gestellt werden. Vom IQWiG wurde mehrfach darauf hingewiesen, dass nicht einheitlich definiert wurde, was unter „Ausschöpfen“ oder inhaltlich gleichen Formulierungen zu verstehen ist. So wurde häufig nicht angegeben, wie viele Monate mindestens abgewartet werden musste, um den Erfolg der immunsuppressiven Therapie abschließend bewerten zu können. Auch war das Vorgehen im Hinblick auf eine Zweitlinientherapie uneinheitlich. Bei einigen Studien wurden Patienten eingeschlossen, bei denen ein Versagen nach Erstlinientherapie vorlag, also auf einen erneuten Versuch mit immunsuppressiver Therapie von vornherein verzichtet wurde. In eine Studie¹¹ wurden sogar wenige Patienten eingeschlossen, bei denen überhaupt kein Versuch mit immunsuppressiver Therapie vor Behandlung mit allogener Fremdspendertransplantation gemacht worden war.

Der Altersmedian in den verschiedenen Studien lag zwischen 8 und 19 Jahren, so dass in fast alle Studien überwiegend Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden. Bei 4 der vom IQWiG ausgesuchten Studien lag die obere Altersgrenze der eingeschlossenen Patienten unter 40 Jahren, bei 3 Studien lag die obere Altersgrenze unter 50 Jahren und in nur 2 Studien wurden Patienten bis zu einem maximalen Alter von 55 Jahren eingeschlossen. Der mediane Zeitraum von Diagnose bis Transplantation variierte im Median zwischen 10 und 20 Monaten. Im Hinblick auf die Übereinstimmung der HLA-Merkmale von Patienten und Spendern bestanden erhebliche Unterschiede, wobei die Kriterien für „HLA-Identität“ aufgrund verschiedener technischer Nachweisverfahren nicht einheitlich waren. Die eingesetzten Konditionierungsprotokolle waren unterschiedlich, beim überwiegenden Teil der Patienten enthielten sie Ganzkörperbestrahlung. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag zwischen 21 und 84 Monaten. In 6 der 9 eingeschlossenen Studien wurde der Einfluss bestimmter Prognosefaktoren auf das Überleben untersucht. In allen 6 Studien zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf das Therapieergebnis.

¹¹ Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. Blood 2006; 108: 1485-1491; Nr. 4 in der Liste der eingeschlossenen Studien des IQWiG-Berichts

Jüngeres Alter war ein günstiger Prognosefaktor, wobei der Alters-Cut-Off in einer Studie bei 14 Jahren, in einer Studie bei 15 Jahren und in den übrigen 4 Studien bei 20 Jahren lag. Weitere günstige Prognosefaktoren für Überleben waren Karnofsky-Index ≥ 90 % (1 Studie), Zeit von Diagnose bis Transplantation < 590 Tage (1 Studie) bzw. < 3 Jahre (2 Studien), vollständige Übereinstimmung der HLA-Merkmale (3 Studien), Konditionierung mit ATG (1 Studie) und weibliches Geschlecht (1 Studie). Die Auswertung der Prognosefaktoren weist darauf hin, welche Untergruppe von SAA-Patienten am ehesten von Behandlung mit allogener Fremdspendertransplantation profitiert.

Hervorzuheben ist, dass unter Berücksichtigung der Transplantationszeiträume eine Verbesserung im Überleben der Patienten im Zeitverlauf festzustellen ist (Seite 35 des IQWiG-Berichts). D. h. das Institut stellt fest, dass neuere Studien bessere Ergebnisse aufweisen als ältere.

In aktuellen Übersichtsarbeiten wird diese Bewertung bestätigt und die verbesserten Ergebnisse der allogenen Fremdspendertransplantation mit dem Fortschritt bei der HLA-Typisierungstechnik, der Konditionierung und der GvHD-Therapie erklärt^{12 13}. Um dieser Entwicklung in der Studienbewertung gerecht zu werden, müssten konsequenterweise nur aktuelle Arbeiten bzw. Subgruppenauswertungen langfristiger Studien, die diesen Therapiefortschritt berücksichtigen, für die Bewertungsentscheidung herangezogen werden. Würde man z. B. nur die in Bezug auf den Transplantationszeitraum aktuellsten Studien einbeziehen^{14 15}, so ergeben sich Überlebensraten von 89 % nach 4 Jahren bzw. 73 % nach 2 Jahren, wobei in der ersteren Studie nur Kinder und Jugendliche (1 - 18 Jahre, Median 8) behandelt wurden. Die Daten beziehen sich dann nur noch auf eine vergleichsweise geringe Patientenzahl von 56. Um diese Patientenzahlen zu rekrutieren, wurden allerdings jeweils 6 - 8 Jahre benötigt. Diese langen Rekrutierungszeiträume sind einerseits Ausdruck der extremen Seltenheit der Erkrankung, und erklären andererseits die teilweise sehr heterogenen Behandlungskonzepte der Studien, da unweigerlich der Therapiefortschritt in den Studien berücksichtigt werden musste. Diese kontinuierliche Weiterentwicklung in der Therapie erschwert auch das prospektive Festschreiben eines Studienprotokolls und macht langfristig gültige Aussagen mit hoher Ergebnissicherheit schwierig.

¹² Armand P, Antin J. Allogeneic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13: 505-516

¹³ Kurre P, Johnson FL, Deeg HJ. Review. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 770-780.

¹⁴ Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, Weiss HL, Arce JA, Gottschalk S, et al.. Comparable Outcomes of Matched-Related and Alternative Donor Stem Cell Transplantation for Pediatric Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1277-1284; Nr. 6 in der Liste der eingeschlossenen Studien des IQWiG-Berichts

¹⁵ Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socie G, Maury S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 947-950 Nr. 1 in der Liste der eingeschlossenen Studien des IQWiG-Berichts

Eine neue Studie¹⁶, die nach Abschluss der IQWiG-Recherche veröffentlicht wurde, bestätigt die These, dass die moderne allogene Transplantationstechnik erhebliche Fortschritte gemacht hat.

Im Rahmen einer Registerauswertung von 89 konsekutiv registrierten Patienten wurden die Ergebnisse der Fremdspendertransplantation bei SAA von 1989 - 1998 mit dem Zeitraum 1999 - 2004 verglichen. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde die SZT als Zweitlinientherapie nach IS (73 / 81) durchgeführt. Die Patienten des aktuellen Zeitraumes hatten eine signifikant bessere 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit ($50\% \pm 7\%$ im Vergleich zu $29\% \pm 7\%$, $p < 0,01$). Eine durchgeführte multivariate Analyse zeigte, dass die bessere Überlebenschance mit dem „HLA-Allel-Matching“ ($p < 0,01$) und einem Alter ≤ 17 Jahren ($p < 0,0001$) verbunden war. Für die Gruppe der ≤ 17 -jährigen mit vollständigem HLA „Allel-Match“ (10/10) lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 78 %.

Aufgrund einer ergänzenden Literaturrecherche wurde von der TG Stammzelltransplantation im Februar 2008 eine für das Thema relevante neue Publikation (Viollier et al. 2008)¹⁷ identifiziert. Berichtet wird von der Arbeitsgruppe SAA der EBMT über eine Registeranalyse, in die 498 Patienten (medianes Alter ca. 18 Jahre, Streubereich 1 bis 65 Jahre) eingeschlossen wurden, die zwischen 1990 und 2005 wegen SAA allogene Transplantation mit dem Stammzellpräparat eines nicht-verwandten Spenders erhalten hatten. Wesentlichstes Ergebnis der Analyse war, dass sich die Behandlungsergebnisse im untersuchten Zeitraum verbesserten: während bei den bis 1998 transplantierten Patienten ($n=149$) die 5-Jahresüberlebensrate 32 % betrug, lag sie bei den nach 1998 transplantierten Patienten ($n=349$) bei 57 % ($p < 0,0001$). Die verminderte Rate tödlicher Komplikationen ergab sich durch seltenere Transplantatabstoßung (graft failure) und weniger akute oder chronische Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD). Ergebnisse einer hochauflösenden HLA-Typisierung lagen nur für wenige Patienten vor und konnten deshalb nicht ausgewertet werden. Die Vermutung der Autoren, dass die verbesserten Behandlungsergebnisse maßgeblich auf eine bessere molekulargenetische HLA-Übereinstimmung zurückzuführen sind, konnte deshalb nicht belegt werden. Als signifikante Prognosefaktoren wurden außer dem Zeitpunkt der Transplantation noch Alter, Karnofsky-Index und Ausmaß der HLA-Übereinstimmung (Klasse I serologisch und Klasse II niedrig auflösend molekulargenetisch bestimmt) beschrieben. Die günstigste Prognose hatten Kinder in gutem Allgemeinzustand mit HLA-identischem Spender (siehe nachfolgende, der Publikation entnommene Tabelle).

¹⁶ Maury S et al. Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica* 2007; 92: 589-596

¹⁷ Viollier R et al.: Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 41: 45 – 50, 2008 R Viollier R, Socié G, Tichelli A, Bacigalupo A, Korthof ET, Marsh, J, Cornish J, Ljungman P, Oneto R, Békássy AN, Fuehrer M, Maury S, Schrezenmeier H, van Lint MT, Wojcik D, Locasciulli A, Passweg JR for the Working Party on Severe Aplastic Anemia (WPSAA) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia, *Bone Marrow Transplantation* (2008) 41, 45–50.

Table 3 Cox hazard regression model

	P	RR	95% CI
<i>Univariate model</i>			
Year after 1998	0.0001	0.47	0.36–0.63
<i>Multivariate model</i>			
Year after 1998	0.0001	0.44	0.33–0.59
Age	<i>P</i> = 0.009		
0–10		1.00	
10–20		1.34	0.88–2.02
20–30		1.43	0.90–2.52
30–40		1.94	1.20–3.14
>40		2.74	1.55–4.85
Interval diagnosis–HSCT	<i>P</i> = 0.91		
<6 months		1.00	
6–12 months		1.05	0.67–1.66
12–24 months		0.98	0.63–1.54
>24 months		1.11	0.72–1.71
Karnofsky performance status	<i>P</i> = 0.0001		
Good (80–100)		1.00	
Poor (0–70)		3.80	2.26–6.37
Missing		1.27	0.93–1.73
Donor	<i>P</i> = 0.008		
Matched unrelated		1.00	
Mismatched unrelated		1.24	1.06–1.54

Abbreviations: RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval.

Tabelle 7: Ergebnisse der Regressionsanalyse (Tabelle 3 aus Viollier et al. 2008)

Darüber hinaus werden in der Themengruppe folgende Positionen vertreten:

Position 1:

Zusammenfassend zeigen die aktuellen Daten zur allogenen Fremdspondertransplantation bei schwerer aplastischer Anämie, dass ein patientenrelevanter Nutzen im Sinne einer kurativen Therapie bei vergleichsweise guten Überlebensraten anzunehmen ist. Zwar geben die Studien Hinweise, dass Patientenalter, HLA-Übereinstimmung von Patient und Spender und der Allgemeinzustand Größen sind, die Einfluss auf den Nutzen haben können. Da diese angenommenen Prognosefaktoren jedoch auf retrospektiven Subgruppenauswertungen und vergleichsweise geringen Fallzahlen basieren, erlauben sie nur eine orientierende Wertung. In keinem Fall reicht die Validität der Studienergebnisse aus, allgemein gültige Grenzen für einen noch anzunehmenden Nutzen in Bezug auf das Patientenalter und das HLA-Matching zu definieren. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der fehlenden kurativen Alternativtherapie (abgesehen von der Verwandtenspondertransplantation) wird es auch in Zukunft kaum möglich sein, kontrollierte prospektive Vergleichsstudien durchzuführen, so dass auch künftig mit Ergebnissen entsprechender Studien nicht zu rechnen ist.

Position 2:

Zusammenfassend zeigen die aktuellen Daten zur allogenen Fremdspendertransplantation bei schwerer aplastischer Anämie, dass in Abhängigkeit von den Prognosefaktoren ein patientenrelevanter Nutzen im Sinne einer kurativen Therapie bei vergleichsweise guten Überlebensraten anzunehmen ist. Übereinstimmend zeigen mehrere klinische Studien, die im IQWiG-Bericht dargestellt wurden, dass Alter und Ausmaß der HLA-Übereinstimmung von Patient und Spender signifikante Prognosefaktoren sind. Bei Patienten mit sehr ungünstigen Prognosefaktoren kann aufgrund der Beobachtung, dass auch bei unzureichendem Ansprechen auf immunsuppressive Therapie die Überlebenszeit unter medikamentöser bzw. supportiver Therapie viele Jahre betragen kann, ein Nutzen der Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender nicht vorausgesetzt werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der fehlenden kurativen Alternativtherapie (abgesehen von der Verwandtenspendertransplantation) wird es auch in Zukunft kaum möglich sein, prospektive randomisierte Studien durchzuführen. Allerdings sind prospektive Studien der Phase 2 durchführbar, die wichtige Erkenntnisse zum Krankheitsverlauf von Hochrisiko-Patienten nach allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender ermöglichen.

4.4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

4.4.1 Stellungnahme Universitätsklinik Leipzig

Von Herrn Prof. Dr. Dietger Niederwieser, Universitätsklinik Leipzig, Medizinische Klinik II, Fachabteilung Hämatologie / Onkologie wurden mit Begleitschreiben vom 20.12.2004 mehrere Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss geschickt. Davon befasste sich eine mit der Indikation „Schwere aplastische Anämie“ (SAA).

Dabei wird darauf hingewiesen, dass die unverwandte Transplantation nur bei Nicht-Ansprechen der IS und fehlendem Familienspender angewandt wird. Bei Nicht-Ansprechen der IS würden die meisten Patienten trotz maximaler supportiver Therapie innerhalb von 52 Wochen versterben. Zusammengefasst wird dargestellt, dass durch allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei jungen Patienten, die nicht auf immunsuppressive Therapie mit ATG ansprechen, eine Heilung und eine Wiedererlangung der Erwerbsfähigkeit erreicht werden kann.

Exemplarisch wird auf die 2 aktuellsten Publikationen verwiesen:

- Petter Svenberg et al. Allogenic Stem Cell Transplantation for Nonmalignant Disorders Using Matched Unrelated Donors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 10: 877-882 (2004)
- HJ Kang et al., Fludarbine, cyclophosphamide plus thymoglobulin conditioning regimen for unrelated bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* (2004) 34, 939-943

Die Publikation von Svenberg ist im IQWiG-Bericht in der Liste „Ausschlussgrund Nicht E 3“ unter Nr. 188 (Seite 75) enthalten. „Nicht E 3“ bedeutet, dass folgende Bedingung nicht erfüllt wurde: „Vergleichsintervention: Immunsuppressive Therapie oder Beschreibung von mindestens 10 Patienten gemäß E 2 (allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender) nach erfolgloser Vorbehandlung mit IS (immunsuppressive Therapie) gemäß Studiendefinition“.

Der Vergleich mit den Angaben in der Vollpublikation von Svenberg P et al. ergibt, dass zwar 11 Patienten mit SAA eingeschlossen wurden. Zur Vorbehandlung fehlen detaillierte Angaben, so dass nicht klar ist, ob IS ausgeschöpft war. Ein Teil der Themengruppe ergänzt, dass im Diskussionsteil der Studie von den Autoren erwähnt wird, dass es sich bei den Patienten wahrscheinlich um eine Hochrisikogruppe handelt, mit erfolgloser Immuntherapie und Vielfachtransfusionen.

Die Publikation von Kang HJ et al. findet sich im IQWiG-Bericht im Anhang C „Im Rahmen der Anhörung genannte Publikationen“ unter Nr. 28, Seite 82. Es wird dazu mitgeteilt, dass diese Publikation im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert, aber als „nicht relevant“ ausgeschlossen wurde. Ursache war, dass in der Publikation nur über 5 Patienten mit SAA berichtet wurde.

Nach Bewertung eines Teils der Themengruppe entsprach die Literatúrauswahl den vom IQWiG im Methodenteil festgelegten Kriterien, so dass der Ausschluss der von der Uniklinik Leipzig genannten Publikationen sachgerecht war.

4.4.2 Stellungnahme Universitätsklinik München

Die Stellungnahme der Universitätsklinik München mit Anschreiben vom 05.01.2005 wurde von Frau Dr. Monika Führer erstellt. Frau Dr. Führer ist Leiterin der Studie für SAA der GPOH und ihre Stellungnahme betrifft Kinder. Es wird ebenfalls dargestellt, dass allogene Transplantation mit nicht-verwandten Spendern die einzige Heilungschance für Patienten darstellt, die auf IS nicht ansprechen. Die Überlebensrate wird mit 30 – 70 % angegeben. Unter ausschließlich supportiver Therapie würden ca. 80 % der an SAA erkrankten Kinder im Verlauf des ersten Jahres nach Diagnosestellung versterben. Es wird darauf hingewiesen, dass die Behandlungsergebnisse günstiger sind als bei erwachsenen Patienten. Es gäbe bisher keine die Transplantationsindikation beeinflussenden Prognosefaktoren oder Subgruppen. Frau Dr. Führer erwartet, dass sich die Behandlungsergebnisse zukünftig aufgrund einer verbesserten Spenderauswahl und einer frühzeitigen Indikationsstellung verbessern werden. Pro Jahr erkrankten etwa 25 – 30 Kinder an SAA, wovon nur ca. 20 % über einen HLA-identischen Geschwisterspender verfügen.

Folgende Literatur wurde der Stellungnahme beigelegt:

1. Bacigalupo A et al., Blood 95: 1931-1934, 2000
2. Bacigalupo A et al.: Acta haematol 103: 19 – 25, 2000
3. Benesch M et al.: Br J Haematol 125: 58 – 63, 2004
4. Deeg HJ et al.: Biol Blood Marrow Transplant 5: 243-252, 1999
5. Deeg HJ et al.: Biol Blood Marrow Transplant 7: 208-215, 2001
6. Dufor C et al.: Br J Haematol 112: 796 – 805, 2001
7. Frickhofen N et al.: Blood 101: 1236 – 1248, 2003
8. Führer M et al.: Klin Pädiatr 210: 173 – 179, 1998
9. Guardiola PH et al.: Blood 95: 422 - 429, 2000
10. Horowitz MM: Sem Hematol 37: 30 – 42, 2000
11. Kröger N et al: Ann Hematol 81: 627 - 631, 2002
12. Locasciulli A et al.: Haematologica 98: 1052 – 1061, 2004
13. Margolis DA et al.: Sem Hematol 37: 43 – 55, 2000
14. Ohara A et al.: Blood 90: 1009 – 1013, 1997
15. Passweg JR et al.: Blood 90: 858 - 864, 1997
16. Podesta M et al.: Blood 91: 1959 – 1965, 1998
17. Rosenfeld S et al.: JAMA 289: 1130 – 1135, 2003
18. Vassiliou GS et al.: Br J Haematol 114: 701 – 705, 2001

Zu 1: Es handelt sich um eine Studie mit Schwerpunkt IS. Allogene SZT (Stammzelltransplantation) stellt nur einen Nebenaspekt dar. Die Studie ist im Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichts unter Nr. 21, Seite 54 enthalten. Sie wurde wegen „falscher“ Prüfintervention ausgeschlossen (Liste „Ausschlussgrund Nicht E 2“, Nr. 12, Seite 65)

Zu 2.: Die Publikation wurde ausgeschlossen, da sie Einschlusskriterium E 3 nicht erfüllte (Liste „Ausschlussgrund Nicht E 3“, Nr. 11, Seite 70). Von einem Teil der Themengruppe

wird darauf hingewiesen, dass bezogen auf Bacigalupo A et al. vom IQWiG die Publikation aus Bone Marrow Transplantat 36: 947-950, 2005 ausgewertet wurde (Tabelle 8, Seite 34). Bei der in der Stellungnahme zitierten Studie handelt es sich um eine ältere Auswertung des wahrscheinlich gleichen Kollektivs durch die EBMT.

Zu 3.: Die Publikation wurde ausgeschlossen, da in ihr nur über 8 Patienten mit nicht-verwandtem Spender berichtet wurde (Liste „Ausschlussgrund Nicht E 3“, Nr. 21, Seite 70).

Zu 4.: Von Deeg HJ wurde eine jüngere Publikation mit Auswertung des vermutlich gleichen Kollektivs aus dem Jahr 2006 berücksichtigt, deshalb wurde auf Einschluss der Publikation aus dem Jahr 2001 verzichtet (IQWiG-Bericht Abschnitt 5.4, Seite 28 ff).

Zu 5.: Die Studie wurde vom IQWiG berücksichtigt und ausgewertet (IQWiG-Bericht Abschnitt 5.4, Seite 28 ff).

Zu 6.: Es handelt sich um eine andere Indikation, nämlich Fanconi-Anämie, so dass diese Publikation nicht die Auswahlkriterien erfüllte.

Zu 7.: Prüfintervention ist hier IS und nicht allogene SZT, deshalb wurde die Publikation vom IQWiG nicht ausgewertet (Anhang C, Nr. 18, Seite 81)

Zu 8.: Prüfintervention war hier ebenfalls IS, über allogene Transplantationen mit nicht-verwandten Spendern wurde nicht berichtet, deshalb wurde die Studie vom IQWiG nicht berücksichtigt (Liste „Ausschlussgrund Nicht E 2“, Nr. 48, Seite 66)

Zu 9.: Indikation ist nicht SAA sondern Fanconi-Anämie, deshalb wurde diese Publikation vom IQWiG nicht berücksichtigt.

Zu 10.: Diese Publikation wurde vom IQWiG in die Diskussion aufgenommen (Seite 42) und im Literaturverzeichnis unter Nr. 29, Seite 55 berücksichtigt. Es handelt sich um einen narrativen Review ohne eigene Daten.

Zu 11.: In dieser Publikation wird nur über allogene SZT mit HLA-identischen Geschwister Spendern berichtet, so dass diese Arbeit nicht vom IQWiG berücksichtigt wurde.

Zu 12.: Prüfintervention ist IS, so dass die Publikation vom IQWiG nicht ausgewertet wurde.

Zu 13.: Es handelt sich um eine narrative Übersichtsarbeit, die vom IQWiG deshalb ausgeschlossen wurde (Liste „Ausschlussgrund Nicht E 3“, Nr. 97, Seite 74). Die in der Übersichtsarbeit dargestellten eigenen Daten (separat veröffentlicht) wurden vom IQWiG bewertet (Margolis 1996).

Zu 14.: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse zum Zusammenhang einer Behandlung mit IS und/oder G-CSF und der späteren Entwicklung von AML oder MDS. Die untersuchte Prüfintervention ist somit eine andere, so dass diese Publikation nicht vom IQWiG berücksichtigt wurde.

Zu 15.: Von Passweg JR wurde vom IQWiG die Publikation aus 2006 ausgewertet (Abschnitt 5.4, Seite 28ff). Die Publikation aus 1997 berichtet ausschließlich über allogene SZT mit HLA-identischen Familienspendern und wurde deshalb vom IQWiG ausgeschlossen (Liste „Ausschlussgrund Nicht E 2“, Nr. 89, S. 68)

Zu 16.: Die Studie berichtet ausschließlich über allogene SZT mit HLA-identischen Familienspendern und wurde deshalb vom IQWiG ausgeschlossen (Liste „Ausschlussgrund Nicht E 2“, Nr. 90, S. 68)

Zu 17.: Prüfintervention ist IS. Deshalb wurde diese Publikation vom IQWiG ausgeschlossen (Anhang C, Nr. 47, Seite 85)

Zu 18.: Berichtet wird nur über 8 Patienten mit SAA und allogener SZT mit nicht-verwandtem Spender. Deshalb wurde die Publikation vom IQWiG ausgeschlossen (Liste Ausschlussgrund Nicht E 3, Nr. 120, Seite 75).

Die Themengruppe stellt fest, dass eine der von Frau Dr. Führer vorgelegten Publikationen vom IQWiG berücksichtigt und ausgewertet wurde (Nr. 5). Die übrigen Studien erfüllten die im Methodenteil festgelegten Einschlusskriterien nicht und wurden deshalb folgerichtig ausgeschlossen.

4.4.3 Zusammenfassende Auswertung der Stellungnahmen

In der Themengruppe werden folgende Positionen vertreten:

Position 1

Die in den Stellungnahmen angeführten Studien wurden vom IQWiG vollständig identifiziert. Aufgrund vorab festgelegter Einschlusskriterien wurde jedoch nur eine der benannten Studien im Bewertungsprozess des IQWiG berücksichtigt. Bei 4 von den nicht berücksichtigten Studien handelt es sich um aktuelle Publikationen. Da die Anzahl der Primärstudien insgesamt sehr begrenzt ist und vom IQWiG Hinweise vorliegen, dass der medizinische Fortschritt bei der Transplantation eine wesentliche Rolle spielt, werden in Tabelle 7 ergänzend die Ergebnisse dieser aktuellen Studien orientierend dargestellt. Auch die Ergebnisse der Registerauswertung (Bacigalupo 2000) werden wegen der hohen Fallzahl im Sinne einer historischen Kontrollgruppe in der Tabelle aufgeführt. In der Zusammenschau bestätigen diese Studien die These, dass sich die Transplantationsergebnisse mit unverwandten Spendern in Bezug auf das Gesamtüberleben und die Komplikationsrate aktuell deutlich verbessert haben. Einschränkend anzumerken ist jedoch, dass auch in diesen Studien nur wenige Erwachsene behandelt wurden. Insgesamt können die eingegangenen Stellungnahmen dahingehend zusammengefasst werden, dass Nutzen und Notwendigkeit der allogenen Fremdspendertransplantation bei fehlendem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie als gegeben angesehen werden bzw. die einzig mögliche Überlebenschance den Patienten bietet. Prof. Niederwieser schränkt seine Bewertung dabei auf jüngere Patienten ein. Eine definitive Altersgrenze ist der Stellungnahme jedoch nicht zu entnehmen.

Tabelle 7: Vom IQWiG nicht in die Bewertung einbezogene Studien (unverwandte Stammzelltransplantation bei SAA) aus dem G-BA Stellungnahmeverfahren

Studie	Transplantations- zeitraum	Patienten- zahl	Alter (Jahre)	Follow-up (Jahre)	Überleben	GVHD akut	GVHD chronisch
Svenberg 2004	1993 - 2003	11	22 (1-39)	3,6 (0,8 – 14,5)	83 %	54 %	18 %
Kang 2004	2002 - 2003	5	12 (7-18)	1,2 (0,2 – 1,7)	4/ 5 nach 566 Tagen	1 .	0
Benesch 2004 (d)	- 2003	8	11 (6 – 16)	3,9 (1,2 – 6)	7/8	1	0
Vassiliou 2001	1995 – 2000	7	7,6 (5 – 10)	2,8 (0,9 – 5,9)	7/7	3/7	0
Bacigalupo 2000	1971 - 1998	269 (a)	15	2,2 (0,04 – 17,2)	37 %	26% (b)	23 % (c)
(a) Mischkollektiv unverwandte Spender und mismatched verwandte Spender (b) „graft rejection“ (c) Zahl bezieht sich auf Gesamtgruppe (verwandte, unverwandte, Zwillings Spender) (d) Transplantation von „highly purified CD34 ⁺ progenitor cells“							

Position 2:

Die Publikation Svenberg 2004 wurde vom IQWiG korrekterweise nicht berücksichtigt, da weder im Methodenteil noch im Ergebnisteil Angaben zur Vorbehandlung der Patienten mit immunsuppressiver Therapie (IS) enthalten sind. Vom IQWiG wurden nicht-vergleichende Studien zur Transplantation mit nicht-verwandtem Spender nur dann ausgewertet, wenn bei den Patienten IS ausgeschöpft war. Die Publikation von Kang 2004, Benesch 2004 und Vassiliou 2001 beschreiben Daten von Kollektiven mit weniger als 10 Patienten, alle im Alter bis zu maximal 18 Jahren. Vom IQWiG wurden nur Daten zu Kollektiven von mindestens 10 Patienten berücksichtigt, da die Selektionsgefahr bei geringerer Patientenzahl immer größer wird. Im IQWiG-Bericht wurden Daten zu größeren Kollektiven mit Patienten im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt. Der IQWiG-Bericht hat ergeben, dass die Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Kindern und Jugendlichen erheblich günstiger als bei älteren Patienten sind. Die Publikation von Bacigalupo 2000 wurde vom IQWiG ebenfalls zutreffend nicht berücksichtigt: Erstens fehlen Angaben zur Vorbehandlung mit IS, zweitens wurden Patienten sowohl mit Geschwisterspendern als auch nicht-verwandten Spendern eingeschlossen und drittens wurde von Bacigalupo eine Publikation aus dem Jahr 2005 vom IQWiG in die Auswertung einbezogen, die aufgrund der Beschränkung auf nicht-verwandte Spender, als auch der längeren Nachbeobachtungszeit für die Fragestellung (Stellenwert der allogenen Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei SAA) wesentlich aussagekräftiger ist. Schließlich darf vermutet werden, da es sich um das gleiche Register der EBMT handelt, dass ein Teil der in der Publikation 2005 enthaltenen Patienten bereits in die Vorpublikation 2000 eingeschlossen war, so dass diese Patienten doppelt berücksichtigt worden wären, was die Auswertung des IQWiG methodisch angreifbar gemacht hätte.

Zusammenfassend war die Literatursauswahl durch das IQWiG absolut sachgerecht. Die Berücksichtigung der zusätzlich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingebrachten Literatur war für die Fragestellung nicht relevant. Ihr Einschluss in die Analyse durch das IQWiG wäre methodisch problematisch gewesen, hätte möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt und die Aussagekraft der IQWiG-Auswertung beeinträchtigt.

5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

5.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Die aplastische Anämie ist eine sehr seltene Krankheit, deren Neuerkrankungsrate in den USA und Europa mit 2 pro 1 000 000 Einwohner pro Jahr angegeben wird. Im Deutschen Kinderkrebsregister wird für die schwere aplastische Anämie bei Kindern < 15 Jahre ebenfalls eine Inzidenz von 2 / 1 000 000 Einwohner pro Jahr angegeben¹⁸. Es handelt sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit immunsuppressiver Therapie (IST) oder allogener Stammzelltransplantation erfolgreich behandelt werden kann. Nach Zahlen des DRST wurden von 1998 - 2004 insgesamt 249 Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation, davon 80 mittels Fremdspender behandelt¹⁹. Alle Maßnahmen im Rahmen der Behandlung der schweren aplastischen Anämie sind aufwendig und kostenträchtig; sie sind jedoch unabdingbar, da ohne sie die Patienten versterben würden. Daher hat diese Erkrankung trotz der geringen epidemiologischen Bedeutung eine hohe Relevanz.

5.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Der Spontanverlauf der unbehandelten schweren / sehr schweren aplastischen Anämie endet in aller Regel innerhalb kurzer Zeit mit dem Tod des Patienten. Unter rein supportiver Therapie mittels Transfusion von Blutbestandteilen und Infektionsprophylaxe ist die Krankheit zwar vorübergehend handhabbar, nicht jedoch heilbar und geht mit einer Sterblichkeit von ca. 80 % nach 2 Jahren einher. Hirnblutungen sind häufig die ersten Blutungsmanifestationen, insbesondere bei Patienten mit Thrombozytenzahlen $< 10 \times 10^9 / l$. Ein relevantes Problem besteht in der Entwicklung von HLA/non-HLA Antikörpern bei multi-transfunden Patienten, die zu einer transfusionsrefraktären Thrombozytopenie und einer erhöhten Transplantatabstoßung nach allogener Transplantation führen kann²⁰. Als kausale Behandlungsmöglichkeiten werden die, auch wiederholte, immunsuppressive Therapie und die Stammzelltransplantation mittels verwandten oder unverwandten Spenders angewandt. Die Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender ist im Wesentlichen durch die begrenzte Anzahl potenzieller Spender limitiert.

¹⁸ <http://www.kinderkrebsregister.de/inhalt05.html> :Zugriff am 11.05.07

¹⁹ Jahresbericht 2005; Deutsche Register für Stammzelltransplantation

²⁰ Guideline for the Diagnosis and Management of acquired aplastic anemia. British Journal of Haematology. 2003; 123: 782-801.

Darüber hinaus werden in der Themengruppe folgende Positionen vertreten:

Position 1:

Da die Wirksamkeit der allogenen Fremdspendertransplantation unstrittig ist, ist unter Berücksichtigung von Spontanverlauf und Behandelbarkeit der Erkrankung prinzipiell von einer medizinischen Notwendigkeit dieser Therapieform auszugehen.

Position 2:

Da die Wirksamkeit der allogenen Fremdspendertransplantation unstrittig ist, ist bei ausgewählten Patienten unter Berücksichtigung von Spontanverlauf und Behandelbarkeit der Erkrankung von einer medizinischen Notwendigkeit dieser Therapieform auszugehen.

5.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

5.3.1 Transplantation von Stammzellen mit HLA-angepassten verwandten Spendern

Als derzeitige Primärtherapie der SAA gelten die Stammzelltransplantation von einem allogenen in der Regel HLA-identischen Familienspender und bei fehlendem Spender die immunsuppressive Therapie, so dass die medizinische Notwendigkeit der primären allogenen Fremdspendertransplantation auch an der Wirksamkeit dieser beiden Therapieformen beurteilt werden muss. Hierzu werden im Folgenden orientierende Angaben gemacht.

Für die Transplantation von Stammzellen mit HLA-angepassten verwandten Spendern zeigten sich laut IQWiG (Seite 10f) „in der Mehrzahl der vergleichenden Studien höhere langfristige Überlebenswahrscheinlichkeiten im Vergleich zu Patienten unter einer IS. Dabei sind die Überlebensraten unter beiden Therapieformen in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, was unter anderen auf Verbesserungen bei den supportiven Maßnahmen zurückgeführt wird.“ In einem aktuellen Review werden 10-Jahres-Überlebensraten von über 80 % bei weitgehend normaler Lebensqualität der Patienten angegeben. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Transplantation weiterhin mit einer cGVHD von 20 % - 50 % einhergeht und die Patienten ein erhöhtes Risiko für Wachstumsstörungen, Infertilität, Kataraktentwicklung, Hypothyreose und Solide Tumore haben.²¹ Aufgrund der begrenzten Anzahl von passenden Spendern steht diese kurative Therapieform jedoch nur für ca. 20 % - 30 % der Patienten zur Verfügung.

²¹ Armand P et. al, 2007

5.3.2 Immunsuppressive Therapie

Standard bei immunsuppressiver Therapie ist Antilymphozytenglobulin (ALG) bzw. Antithymozytenglobulin (ATG) in Kombination mit Ciclosporin A (CsA), wie eine klinische Studie der Phase 3 belegt hat.²² Zur Definition dieses Standards wurde in vielen Studien ATG vom Pferd eingesetzt, das mittlerweile aufgrund einer unternehmerischen Entscheidung des Herstellers nicht mehr zur Verfügung steht.

Bei Patienten mit Unverträglichkeiten für Kaninchen-ATG steht allerdings als Importarzneimittel Pferde-ATG (ATGAM®) der Fa. Pfizer zur Verfügung, welches u. a. in den USA, Spanien, Polen und Kanada zugelassen ist. Die FDA-Zulassung bezieht sich u. a. auf Patienten mit SAA, die für Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Die Gabe von ALG/ATG wird zur Prophylaxe einer anaphylaktischen Reaktion mit Prednison kombiniert.

Laut IQWiG-Bericht (Seite 10) „wird die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter einer immunsuppressiven Therapie heutzutage auf 70 % bis 90 % geschätzt. Schätzungen für die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit belaufen sich auf 50 % bis 60 %, für die 15-Jahres-Überlebensrate auf etwa 50 %“.

Ergänzend zu den IQWiG-Angaben werden ohne Anspruch auf eine systematische Recherche aktuelle Ergebnisse und Langzeitdaten zur immunsuppressiven Therapie im Folgenden dargestellt:

Table 1. Intensive immunosuppression (ATG plus cyclosporine) for severe aplastic anemia

Study	N	Median age, y	Response, %	Relapse, %	Clonal evolution, %	Survival, %
German ⁶⁸	84	32	65	19	8	58 at 11 y
EGMBT ⁶⁹	100	16	77	12	11	87 at 5 y
NIH ⁷⁰	122	35	61	35	11	55 at 7 y
Japan ⁷¹	119	9	68	22	6	88 at 3 y
NIH† ⁷²	104	30	62	37	9	80 at 4 y

Only studies of more than 20 enrolled patients are tabulated. Responses to immunosuppressive therapy are usually partial; blood counts may not become normal but transfusions are no longer required and the neutrophil count is adequate to prevent infection. Relapse is usually responsive to further immunosuppressive therapies. Clonal evolution is to dysplastic bone marrow changes and/or cytogenetic abnormalities. For details, see "Immunosuppression."

*With androgens and $\pm$ G-CSF.

†With mycophenolate mofetil.

Tabelle 8: Tabelle aus: Young NS et. al²³

²² Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. N Engl J Med 1991; 324: 1297-1304.

Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, German Aplastic Anemia Study Group, Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood 2003; 100: 1236-1242; Nr. 20 im Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichts (follow-up)

²³ Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood. 2006; 108: 2509-2519. Epub 2006 Jun 15; Nr. 10 im Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichts

Die Überlebensraten werden hier mit ca. 58 % nach 11 Jahren angegeben, wobei mit einer Rückfallrate von bis zu 37 % und der Entwicklung einer klonalen Transformation von bis zu 11 % im Beobachtungszeitraum zu rechnen ist. Das kumulative Risiko eine Myelodysplasie oder Leukämie zu entwickeln, wird mit ca. 15 % angegeben²⁴. Ältere Patienten haben eine höhere krankheitsbedingte Mortalität unter IST. So wird die 5-Jahres-Überlebensrate bei > 60 -jährigen mit 50 % im Vergleich zu 72 % bei < 50 Jährigen angegeben²⁵.

„Die IST ist langfristig durch ein relativ hohes Rezidivrisiko (25 – 30 %), insbesondere im Rahmen von interkurrenten Virusinfekten, belastet. Zusätzlich besteht ein kumulatives Risiko von bis zu 25 % für eine Progression in eine klonale Erkrankung (AML/MDS) oder für die Expansion eines meist präexistierenden PNH-Klons.“²⁶ Dieses Ergebnis stimmt mit der Langzeitauswertung der deutschen Studie überein.²⁷

Primärtherapie der SAA

Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit SAA stellt in der Primärtherapie keine anerkannte Alternative zur immunsuppressiven Therapie dar. Bislang gibt es keine Daten, die belegen, dass mit allogener Transplantation bei nicht-verwandtem Spender ein im Vergleich zur immunsuppressiven Primärtherapie überlegenes oder auch nur gleichwertiges Behandlungsergebnis erreicht werden könnte.

Aufgrund optimistischer neuerer Studien ist zu beachten, dass die allogene Fremdspendertransplantation als mögliche Therapieoption auch im Rahmen der Primärtherapie bei Patienten unter 21 Jahren diskutiert wird.²⁸ Hintergrund dieser Diskussion ist unter anderem auch die zunehmende Verbesserung bei der Spendersuche und die damit verbundene Möglichkeit mittels molekulargenetischer Untersuchungen einen Spender mit hochauflösender Übereinstimmung der relevanten HLA-Regionen zu finden. Im Rahmen dieser verbesserten Typisierungsmöglichkeiten nähern sich die Behandlungsergebnisse zwischen Transplantationen mit HLA-identischen Familienspendern und HLA-identischen nicht-verwandten Spendern immer mehr an. Inwiefern die allogene Fremdspendertransplantation als Primärtherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen medizinisch notwendig ist, kann zurzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Aufgrund des nicht unerheblichen Nebenwirkungspotenzials einer Transplantation wird im Regelfall auch weiterhin zunächst ein Versuch mit immunsuppressiver Therapie erfolgen. Nichtsdestotrotz gibt es Fälle, insbesondere bei Kleinkindern, die bereits im Rahmen der primären Diagnosestellung eine lebensbedrohliche Sepsis erleiden und dann als einzige verbleibende „Rescue-Therapie“ mittels allogener Fremdspendertransplantation eine Überlebenschance bekommen.

²⁴ Socie´ G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Semin. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. Hematol. 2000 Jan; 37 (1): 91-101.

²⁵ Tichelli A et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. Ann. Intern. Med. 1999 Feb 2; 130 (3): 193-201

²⁶ Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Aplastische Anämie. Letzte Überarbeitung: Juni 2006. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 025/019 <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/025-019.htm>, Zugriff am 13.07.2007

²⁷ Frickhofen et al. 2003

²⁸ Armand P et al., 2007

Zweitlinientherapie

Zur Zweitlinientherapie mit Immunsuppressiva wurden im IQWiG-Bericht 3 Publikationen zitiert (im Literaturverzeichnis Nr. 26, 27, 28). Ein erneuter Versuch mit immunsuppressiver Therapie kommt sowohl für Patienten in Betracht, die primär nicht auf immunsuppressive Therapie angesprochen haben, als auch für Patienten mit Rezidiv nach primär erfolgreicher immunsuppressiver Therapie. Möglicherweise sind die Ansprechraten bei auf immunsuppressive Erstlinientherapie refraktären Patienten niedriger als bei Patienten mit Rezidiv nach Remission auf Primärtherapie²⁹, was allerdings nicht einheitlich beschrieben wird³⁰. Bei Patienten, die auf Primärtherapie angesprochen haben, wird bei erneuter immunsuppressiver Therapie eine 10-Jahres-Überlebensrate von 57 (+/- 11) %³¹ bzw. eine 1.000-Tages-Überlebensrate von 83 %³² bzw. bei medianer Nachbeobachtung von 914 Tagen eine Überlebensrate von 100 %³³ angegeben. Bei Patienten, die auf primäre immunsuppressive Therapie nicht angesprochen haben, beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 55 (+/- 10) %³⁴ bzw. die 1.000-Tagesüberlebensrate 70 %³⁵ bzw. die Überlebensrate bei medianer Nachbeobachtung von 914 Tagen 71 %.³⁶ Selbst bei Patienten, die auf Zweitlinientherapie mit ALG/CsA nicht angesprochen haben, wird über eine Überlebensrate von 65 % nach 1.000 Tagen berichtet, im Vergleich zu 90 % für Patienten mit Ansprechen auf Zweitlinientherapie.³⁷ Weitere immunsuppressive Behandlungen sind möglich, beschrieben wurde die Anwendung von bis zu 4 Kursen ALG ohne inakzeptable Toxizität³⁸, wobei es sich hier eher um Einzelfallberichte handelt. So wird z. B. auch retrospektiv von 7 Patienten berichtet, die nach erfolgreichen 2 Kursen IST erneut auf eine dritte Therapie ansprachen, wohingegen bei 11 Patienten die refraktär auf die 2. IST reagierten nur 2 Patienten vorübergehend auf einen 3. Versuch ansprachen.³⁹ Grundsätzlich sind jedoch auch alle Daten zur IST im Rahmen der Zweit- bzw.

²⁹ Scheinberg P, Nunez O, Young NS Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2006; 133: 622-627; Nr. 28 im Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichts

³⁰ Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi M, Hoffmann T, Wodnar-Filipowicz A, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. Br J Haematol 1998; 100: 393-400; Nr. 26 im Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichts

³¹ Tichelli A et al., 1998

³² Scheinberg P et al., 2006

³³ Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, Rosanelli C, Camba L, Saracco P, Lippi A, Iori A P, Porta F, de Rossi B, Comotti B, Iacopino P, Dufour C, Bacigalup A. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Br J Haematol 1999; 107: 330-334; Nr. 27 im Literaturverzeichnis des IQWiG-Berichts

³⁴ Tichelli A et al., 1998

³⁵ Scheinberg P et al., 2006

³⁶ Di Bona E et al., 1999

³⁷ Scheinberg P et al., 2006

³⁸ Tichelli A et al., 1998

³⁹ Marsh J. Making therapeutic decisions in adults with aplastic anemia. Hematology 2006: 78-85.

Drittlinientherapie den gleichen Limitationen unterworfen wie die Daten zur allogenen Stammzelltransplantation (Seite 46 des IQWiG-Berichts), so dass auch hier eine vergleichende Bewertung schwierig ist.

Ein „Ausschöpfen“ immunsuppressiver Therapie aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, die einen Therapieabbruch erzwingen, ist selten. In eine klinische Studie der Phase 3 zum Vergleich ALG versus ALG plus CsA bei SAA wurden 41 Patienten in den Arm ohne CsA und 43 Patienten in den CsA-Arm eingeschlossen. ALG wurde über 8 Tage zusammen mit Prednison verabreicht, CsA wurde über mindestens 3 Monate gegeben. Bei 2 Patienten musste die CsA-Therapie abgebrochen werden, nachdem sich erhöhte Transaminase-Werte trotz Dosisreduktion nicht normalisiert hatten. Die ALG-Therapie musste bei keinem Patienten abgebrochen werden.⁴⁰ Die erneute Behandlung mit immunsuppressiver Therapie wird ebenfalls als überwiegend gut verträglich beschrieben, sogar wenn ALG der gleichen Spezies erneut verwendet wird und die Rate akuter Reaktionen unterscheidet sich nicht relevant oder signifikant von der bei Ersttherapie.⁴¹ Jedoch wird auch zu großer Vorsicht gemahnt, da mehrfache ALG-Therapien zu schweren systemischen Reaktionen und Anaphylaxie führen kann.⁴² Ergänzend ist anzumerken, dass bei allogener Transplantation immer zur Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung eine immunsuppressive Therapie notwendig ist, bei der die gleichen Medikamente (CsA, ALG bzw. ATG) wie zur Behandlung der SAA eingesetzt werden. Eine Unverträglichkeit dieser Medikamente würde somit auch die Möglichkeit einer erfolgreichen allogenen Transplantation in Frage stellen. Bei allogener Stammzelltransplantation wird in der Regel nur ein Kurs ATG verabreicht und bei günstigem Verlauf kann die Behandlung mit Immunsuppressiva innerhalb von 12 Monaten abgesetzt werden.

Darüber hinaus werden in der Themengruppe folgende Positionen vertreten:

Position 2:

Zusammenfassend kann von einem „Ausschöpfen“ der immunsuppressiven Therapie erst ausgegangen werden, wenn mindestens 2 Kurse ALG bzw. ATG in Kombination mit CsA verabreicht wurden, ohne dass der Patient dauerhaft Hb > 8 g/dl, Granulozyten > 500/ μ l und Thrombozyten > 20.000/ μ l aufweist. Zur Bewertung des Ansprechens sollte nach Empfehlungen der EBMT ein Zeitraum von mindestens 4 Monaten abgewartet werden.⁴³ In den vom IQWiG zitierten Publikationen zur Zweitlinientherapie wurde zur Diagnose des fehlenden Ansprechens ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten gefordert.⁴⁴ Frickhofen N et al. (2003) beschreiben, dass sich bei einzelnen Patienten noch Remissionen bis zu einem Zeitraum von 3,5 Jahren entwickelt haben. Bei einigen Patienten besteht die Möglichkeit, immunsuppressive Therapie über 2 Kurse hinaus fortzusetzen. Allerdings sollte, wenn nach 2 Kursen immunsuppressiver Therapie oben genannte Blutbildwerte nicht dauerhaft erreicht wurden, entschieden werden, ob Patienten für allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender in Betracht kommen, da längere Zeiträume als 2 - 3 Jahre zwischen Diagnose und Transplantation aufgrund ungünstigerer Be-

⁴⁰ Frickhofen N et al., 1991

⁴¹ Tichelli A et al., 1998

⁴² Marsh J, 2006

⁴³ Frickhofen N et al., 2003

⁴⁴ Tichelli A et al., 1998; Di Bona E et al., 1999; Scheinberg P et al., 2006

handlungsergebnisse entsprechend der Analyse der Prognosefaktoren im IQWiG-Bericht vermieden werden sollten. Aufgrund der günstigen Behandlungsergebnisse mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 20 Jahren kann möglicherweise auf Wiederholung einer immunsuppressiven Therapie verzichtet werden und allogene Fremdspendertransplantation als Zweitlinientherapie bei günstigen Vorbedingungen (u. a. HLA-Identität zwischen Patient und Spender) in Betracht gezogen werden, in Einzelfällen auch als Primärtherapie.

Position 1:

Zusammenfassend können die oben genannten Kriterien für ein „Ausschöpfen“ der immunsuppressiven Therapie allenfalls als grobe Richtschnur für einen Teil der Patienten im Sinne einer Empfehlung interpretiert werden. Die Seltenheit der Erkrankung und die sehr individuellen Krankheitsverläufe, die beispielsweise mit lebensbedrohlichen Komplikationen bereits beim ersten Zyklus Immunsuppression einhergehen können, verbieten ein solch pauschales Vorgehen. Es ist daher zwingend erforderlich, dass eine endgültige Therapiefestlegung nur mit dem einzelnen Patienten durch das behandelnde therapeutische Team vor Ort erfolgen kann. Eine verpflichtende Kriterienfestlegung im Rahmen einer Richtlinie kann der Erkrankung keinesfalls gerecht werden.

5.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen

Die Notwendigkeit zur allogenen Transplantation mit nicht-verwandtem Spender kann sich nach „Ausschöpfen“ immunsuppressiver Therapie bei Patienten ergeben, bei denen aufgrund der wissenschaftlichen Erkenntnislage ein Nutzen möglich oder wahrscheinlich ist. Zur Auswahl geeigneter Patienten wurden von einem britischen Expertenkomitee „British committee on standards in hematology“ der „British Society of Hematology“ Behandlungsempfehlungen entwickelt. Nach den Empfehlungen des britischen Expertenkomitees sollte beim Vorliegen folgender Voraussetzungen eine Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit SAA in Betracht gezogen werden:

1. Ein auf DNA-Niveau für HLA Klasse 1 und 2 vollständig übereinstimmender Spender ist verfügbar.
2. Das Alter liegt unter 40 Jahren.
3. Bei erwachsenen Patienten wurden mindestens zwei Kurse mit ATG und Ciclosporin und bei Kindern mindestens ein Kurs ohne Erfolg eingesetzt.
4. Die Bedingungen einer SAA sind erfüllt.
5. Eine akute Infektion oder eine akute Blutung zum Zeitpunkt der Transplantation sind ausgeschlossen.

Darüber hinaus werden in der Themengruppe folgende Positionen vertreten:

Position 1:

Von einem klinischen Experten der Themengruppe Stammzelltransplantation wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Empfehlungen des britischen Expertenkomitees zwar grundsätzlich sachgerecht seien, jedoch im Einzelfall die klinische Situation des Patienten ein abweichendes Vorgehen erforderlich machen könnte. Beispielsweise hätten sie auch ein Kind mit schwerster Infektion unter maschineller Beatmung erfolgreich transplantiert. Die Transplantation wäre hier die einzig noch mögliche Therapieoption gewesen um das Leben zu retten.

Position 2:

Vor dem Hintergrund der vom IQWiG dargestellten Studien mit Auswertung der Prognosefaktoren erscheint die Empfehlung des britischen Expertenkomitees in den Punkten 1 - 4 angemessen:

1. Fehlende HLA-Übereinstimmung wurde in 3 Studien als ungünstiger Prognosefaktor beschrieben. Bei Patienten, die das Transplantat eines nicht-HLA-identischen, nicht-verwandten Spenders erhielten, waren die Behandlungsergebnisse enttäuschend, so dass sich eine besonders ungünstige und außerhalb klinischer Studien ethisch problematische Nutzen-Risiko-Konstellation ergibt.
2. Oberhalb von 40 Jahren liegen kaum Erfahrungen mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit SAA vor. Außerdem wurde in allen Publikationen übereinstimmend höheres Alter als ungünstiger Prognosefaktor beschrieben. Bei älteren Patienten muss deshalb von einem erhöhten Risiko für tödliche Komplikationen ausgegangen werden, welches aufgrund unzureichender Daten nicht abgeschätzt werden kann. Dem steht der fehlende Nutzenbeleg gegenüber, so dass sich eine besonders ungünstige und außerhalb klinischer Studien ethisch problematische Nutzen-Risiko-Konstellation ergibt.
3. Die Daten belegen, dass erwachsene Patienten, auch dann wenn IS in mehreren Therapielinien nicht zu einer dauerhaften Remission geführt hat, in der Mehrzahl viele Jahre überleben. Die 3-Jahres- bzw. 1000-Tages-Überlebenszeiten bei Patienten, die mindestens 2 Kurse ATG (+/- CsA) erhalten haben, liegen trotz Therapieversagens unter IS bei ca. 70 % und die 10-Jahrs-Überlebensraten bei ca. 50 %. Da es keinen Hinweis darauf gibt, dass die Behandlungsergebnisse durch frühzeitigeren Einsatz allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender im Vergleich zu IS günstiger sein könnten, gibt es keinen Grund, von der Gabe eines zweiten Kurses IS bei Therapieversagen auf den ersten Kurs IS abzuweichen. Lediglich die Daten zu Kindern lassen es zu, allogene Fremdspendertransplantation schon in der Zweitlinie in Betracht zu ziehen, in Einzelfällen sogar als Primärtherapie.
4. Es besteht international Konsens, dass allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender nur für Patienten mit SAA eine angemessene Therapieoption darstellt. Für Patienten mit leichteren Verlaufsformen einer aplastischen Anämie und deshalb günstigerer Prognose kommt eine allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender aufgrund der behandlungsassoziierten Risiken nicht in Betracht.

5. Punkt 5 ist nicht spezifisch für allogene Transplantation von Patienten mit SAA, sondern beschreibt Komorbidität, die als Risikofaktor für allogene Transplantation unabhängig von der Diagnose belegt wurde⁴⁵. Bei SAA-Patienten bestehen überdurchschnittlich häufig Infektionen oder Blutungen und wurden wahrscheinlich deshalb vom britischen Expertenkomitee ausdrücklich erwähnt.

Der Erfahrungsbericht eines klinischen Experten in der Themengruppe Stammzelltransplantation über Patienten, die bei SAA trotz maschineller Beatmung noch erfolgreich mit Stammzellen eines nicht-verwandten Spenders transplantiert werden konnten, bezog sich auf Kinder. Für Patienten über 20 Jahre sind entsprechende Berichte weder in der Literatur auffindbar, noch wurde dies bei den Beratungen der Themengruppe Stammzelltransplantation von klinischen Experten erwähnt.

Relevante Aspekte zur Lebensqualität

Für den Abwägungsprozess zur medizinischen Notwendigkeit spielen relevante Aspekte zur Lebensqualität zunächst eine untergeordnete Rolle, da im primären Fokus der therapeutischen Entscheidung die Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. die Heilungschance steht. Ungeachtet dessen ist zu berücksichtigen, dass eine weiter bestehende Transfusionsabhängigkeit und fortbestehende Infektionsgefährdung einerseits und cGVHD nach erfolgter Transplantation andererseits erhebliche Auswirkungen auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungsaufwand haben können. Relevante klinische Daten, die eine valide Bewertung dieser Aspekte ermöglichen, finden sich in der Fachliteratur nicht.

⁴⁵ Artz AS et al., Performance status and comorbidity predict transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12(9): 954-964

6 Zusammenfassende Empfehlung der Themengruppe

In der Themengruppe werden folgende Positionen vertreten:

Position 1:

Es wird folgende zusammenfassende Bewertung und Empfehlung abgegeben:

Ausgangspunkt der bewertenden Betrachtung stellen dabei wesentliche Eigenschaften der Erkrankung SAA dar. Es handelt sich um eine sehr seltene (ca. 80 bis 160 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland), lebensbedrohliche und unbehandelt in einem hohen Prozentsatz tödlich verlaufende Erkrankung. Die Mehrzahl der betroffenen Patienten sind Kinder und Jugendliche. Nach Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation wurde die zur Bewertung stehende allogene Fremdspender-Stammzelltransplantation im Zeitraum von 1998 bis 2004 in Deutschland in insgesamt ca. 80 Fällen angewandt, was durchschnittlich ca. 13 - 14 Fälle pro Jahr bedeutet.

Bei der Behandlung der schweren aplastischen Anämie bestehen grundsätzlich drei Behandlungsmöglichkeiten, die immunsuppressive Therapie, die allogene Familienspender-Stammzelltransplantation und die allogene Fremdspender-Stammzelltransplantation. Alle Therapieformen sind über die Zeit gesehen mit einem erheblichen Aufwand verbunden. Während sich dieser bei den Stammzelltransplantationen (SZT) eher auf einen gewissenmaßen umschriebenen Zeitraum konzentriert, verteilt er sich bei der immunsuppressiven Therapie nicht zuletzt auch wegen der relativ hohen Rezidivrate auf viele Jahre. Auch ist zu bedenken, dass jeder Patient Zugang zu einer immunsuppressiven Therapie hat, wohingegen der Erhalt einer Stammzelltransplantation an die Verfügbarkeit eines passenden Familien- oder Fremdspenders geknüpft ist.

Alle Therapieformen besitzen ein erhebliches Risiko- und Nebenwirkungsprofil, dass man von einer „idealen“ Therapie für die SAA noch weit entfernt ist. Eine Stammzelltransplantation stellt bei dieser Erkrankung einen kurativen Therapieansatz dar, während dies bei der immunsuppressiven Therapie nicht der Fall ist.

Zu beachten sind in jedem Falle die erheblichen Fortschritte, die insbesondere im Rahmen der Weiterentwicklung der Stammzelltransplantationen gemacht werden, was seinen Ausdruck in sehr aktuellen Publikationen von Viollier (2008), Kosaka (2007), Maury (2007) und Armand (2007) findet. Zwar beeinflusst der medizinische Fortschritt ohne Zweifel auch die immunsuppressive Therapie. Gleichwohl sind die jüngsten Entwicklungen bei der Typisierung der genetischen Eigenschaften von besonderer Bedeutung für das Verfahren SZT, so dass sich die Ergebnisse der Familienspender-SZT und Fremdspender-SZT zunehmend annähern.

Bislang waren die immunsuppressive Therapie und die Familienspender-SZT als Optionen für die Erstlinientherapie und die Fremdspender-SZT als Option nach Versagen der immunsuppressiven Therapie weitgehend akzeptiert. Gerade Letzteres findet neben einem Beleg in Form von Fallserien auch in Leitlinien-Empfehlungen seinen Ausdruck, auf die an anderer Stelle bereits detaillierter hingewiesen wurde. Mit Blick auf den hier stattfindenden Bewertungsprozess ist allerdings zu berücksichtigen, dass Leitlinien immer nur einen Korridor vorgeben, der ein Abweichen ermöglicht. Für eine zweifelsfreie Abgrenzung von Patientengruppen eignen sie sich zumeist, und ganz besonders in diesem Falle, nicht.

Bereits die vom IQWiG primär bewerteten Studien ergaben deutliche Hinweise für den Nutzen der Fremdspendertransplantation als Zweitlinientherapie der SAA. Diese Hinweise wurden nunmehr durch eine aktuelle Studie im Sinne eines dramatischen Effektes bestätigt (Kosaka 2007). Das „Failure free survival“ nach 5 Jahren betrug hier nach erneuter immunsuppressiver Therapie 9,5 % und nach Transplantation 83,9 % ($p < 0,001$) ohne Unterschiede im Gesamtüberleben.

Im Gesamtabwägungsprozess zur Fremdspender-SZT ist auch die aktuelle Einschränkung der therapeutischen Optionen mit einer immunsuppressiven Therapie zu berücksichtigen. So steht in Deutschland als Antihuman T-Zell-Immuns Serum (ATG) nur noch ein vom Kaninchen gewonnenes Präparat zur Verfügung, wobei sich hier der Zulassungsstatus bei der Therapie der aplastischen Anämie auf, „wenn andere Therapien versagen“, beschränkt. Inwiefern die Studienergebnisse zur Therapie der SAA, die zum überwiegenden Teil mit Pferde-ATG durchgeführt wurden, ohne weiteres auf Kaninchen-ATG übertragbar sind, kann zumindest aktuell nicht ausreichend sicher beurteilt werden. Im IQWiG-Bericht finden sich weder zu dieser aktuellen Problematik, noch zu unterschiedlichen Effektivität der verschiedenen ATG-Präparate Hinweise. Allerdings wird im Hintergrundkapitel des IQWiG-Berichts darauf verwiesen, dass bei Nichtansprechen von einem Präparat ggf. das andere gegeben werden könne.

Bei der Beurteilung der Fremdspender-SZT muss zudem der in den Studien zu beobachtende Trend zu verbesserten Ergebnissen in jüngerer Zeit und die schon angesprochenen zeitlich dazu parallel laufenden Fortschritte bei der Typisierung bedacht werden, die in sehr ausgewählten Fällen eine Anwendung der Fremdspender-SZT als Primärtherapie gerechtfertigt scheinen lassen (Armand P et al., 2007).

Unzweifelhaft gilt es in diesem Zusammenhang zu verdeutlichen, dass Therapieentscheidungen bei der schweren aplastischen Anämie sehr individuell zu treffen sind, da sie von einer ganzen Reihe von Faktoren, wie z. B. Spenderverfügbarkeit, Matching, Alter, Vorerkrankungen, Vorbehandlungen und nicht zuletzt auch Patientenpräferenzen abhängen.

Es ist nicht zu erwarten, dass sich die Studienlage in Hinblick auf eine wirklich substantielle Erhöhung der Ergebnissicherheit in absehbarer Zeit verbessern wird. Dies hängt vor allem mit der Seltenheit der Erkrankung, der Heterogenität des Patientengutes und der raschen Dynamik in der Weiterentwicklung der Therapien zusammen.

Die vom IQWiG in seinem Bericht aufgestellte Forderung nach einem Erkrankungsregister spricht ein, insbesondere im Bereich der seltenen Erkrankungen, ohne Zweifel interessantes Instrument an, mit dem die Wissensbasis zu einer Krankheit erweitert werden kann. Zu bedenken ist dabei, dass in diesem Register auch Patienten erfasst werden, die Therapien erhalten haben, die nicht Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens sind. Der Aufwand für ein solches Register ist somit ungleich höher, als bei einem Prozeduren-Register, wie es beispielsweise in Form des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation bereits existiert. In diesem Zusammenhang muss allerdings auch erwähnt werden, dass dieses Register wie im Übrigen auch andere wichtige Einrichtungen wie u. a. die Spenderdatei sehr wesentlich durch Spendengelder finanziert werden. Die Forderung nach einem Erkrankungsregister wird daher auch eher als ein Appell an die politische Ebene beispielsweise das Bundesministerium für Bildung und Forschung verstanden, hier Entwicklungen anzustoßen.

Aus der Zusammenschau der dargelegten Erkenntnisse und Faktoren folgt die Bewertung, dass **Nutzen und medizinische Notwendigkeit für die allogene Fremdspender-**

transplantation bei der schweren aplastischen Anämie als gegeben anzunehmen sind. Dies wird mit dem Hinweis verbunden, dass eine Fremdspendertransplantation nach derzeitigem Kenntnisstand in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl darstellt. Gleichwohl erscheint es vor dem Hintergrund, dass es sich um eine sehr seltene Erkrankung und ein sehr heterogenes Patientengut handelt, nicht sachgerecht, verbindliche Kriterien für eine Abgrenzung von Patientengruppen vorzunehmen, für die diese Therapieform nicht erforderlich ist, und damit die möglicherweise einzige lebensrettende Maßnahme vorzuenthalten.

Position 2:

Es wird folgende zusammenfassende Empfehlung ausgesprochen:

Standardverfahren zur Behandlung der SAA, die anerkannt sind und deshalb nicht Gegenstand des Prüfantrages der Spitzenverbände der Krankenkassen waren, sind immunsuppressive Therapie (IS) und allogene Stammzelltransplantation mit einem HLA-identischen Familien- in der Regel Geschwisterspender. Für das Standardprotokoll für IS (ATG und Ciclosporin A) wurde bei einer medianen Nachbeobachtung von 11,4 Jahren eine Überlebensrate von 58 % bei einer Rate von 39 % für das rezidivfreie Überleben in CR („failure free survival“) von der deutschen Studiengruppe beschrieben (Frickhofen N et al., Blood 101: 1236-1242, 2003). Bei vergleichbar langer Nachbeobachtungszeit (13,6 Jahre) wurde nach allogener Transplantation bei HLA-identischem Geschwisterspender eine 10-Jahres-Überlebensrate von 64 % beschrieben. Alle Langzeitüberleber zeigten normale Blutwerte (Ades L et al., Blood 103: 2490-2497, 2004). Nach beiden Behandlungen überleben somit mehr als 50 % der Patienten mehr als 10 Jahre. Mit beiden Behandlungen können Langzeitremissionen und damit Heilungen erreicht werden. Da die Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation mit Geschwisterspender stark altersabhängig sind, wird diese Behandlung besonders für jüngere Patienten empfohlen, während ab einem Alter von 30 bis 45 Jahren – in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren – selbst bei Existenz eines HLA-identischen Familienspenders der IS der Vorzug gegeben werden sollte (Aktuelle Empfehlung der europäischen Fachgesellschaft EBMT, Ljungman P et al., Bone Marrow Transplant 37: 439-449, 2006).

Nutzen und Risiken der Behandlung der SAA mit allogener Transplantation bei nicht-verwandtem Spender sind im Vergleich zu beiden Standardtherapien, insbesondere im Hinblick auf Langzeitergebnisse nach mehr als 10 Jahren Nachbeobachtung, bislang nur unzureichend ermittelt. Sowohl der Abschlussbericht des IQWiG als auch fast alle im Stellungnahmeverfahren eingegangenen Beiträge belegen, dass der Nutzen und die medizinische Notwendigkeit einer allogenen Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei **erwachsenen** Patienten mit SAA in der Primärtherapie bislang nicht belegt wurde. Unverändert bleibt die medikamentöse, immunsuppressive Therapie Standard, sofern kein HLA-identischer Familienspender verfügbar ist. Erst wenn die Behandlungsmöglichkeit mit immunsuppressiver Therapie ausgeschöpft ist, ergibt sich nach übereinstimmender Bewertung **bei ausgewählten erwachsenen** Patienten eine Indikation für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender.

Daten in der Fachliteratur belegen übereinstimmend, dass dem Ausmaß der HLA-Übereinstimmung, neben dem Lebensalter, eine überragende prognostische Bedeutung zukommt. Von zahlreichen Experten wird die Erwartung geäußert, dass sich aufgrund verbesserter Techniken der HLA-Typisierung und der zunehmenden Zahl verfügbarer Fremdspender die Behandlungsergebnisse durch Auswahl molekulargenetisch (hochauf-

lösend) identischer Spender bei allogener Transplantation mit nicht-verwandten Spendern verbessern lassen und möglicherweise sogar denen der Transplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern annähern. Im Umkehrschluss heißt dies aber auch, dass sich die Behandlungsergebnisse nur verbessern lassen, wenn man erwachsene Patienten mit nicht HLA-identischen Spendern von der Behandlung mit allogener Transplantation ausschließt. Die Kategorie „well matched“ der EBMT stellt einen noch weitergehenden Kompromiss dar, da nicht eine vollständige, sondern nur bei 9 von 10 der relevanten HLA-Loki eine molekulargenetische Übereinstimmung gefordert wird (je 2 x HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, Ljungman P et al., Bone Marrow Transplant 37: 439-449, 2006). Nach der EBMT-Definition werden deshalb nur Patienten als „nicht gut passend“ ausgeschlossen, bei denen mindestens 2 relevante Mismatches (fehlende Übereinstimmung) vorliegen.

Für den Prognosefaktor Lebensalter ergibt sich die Frage, ob eine bestimmte Altersgrenze wissenschaftlich begründet definiert werden kann. Das britische Expertenkomitee hatte die Altersgrenze bei 40 Jahren gezogen, unter der Voraussetzung, dass nur vollkommen HLA-identische Spender akzeptiert werden (siehe Kap. 5.4). Angesichts der sehr ermutigenden Ergebnisse bei Transplantation mit nach hochauflösender Typisierung identischen Spendern erscheint bei dieser Konstellation die Notwendigkeit einer Altersgrenze inzwischen fraglich. Wenn bei erwachsenen Patienten die Fortsetzung der IS nicht mehr Erfolg versprechend erscheint, ist vom behandelnden Arzt bezüglich der Frage einer Behandlung mit allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender, der nach EBMT-Kriterien „well matched“ ist, eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, die weitere Risikofaktoren wie z. B. Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen des Patienten einschließt.

Es verbleiben somit Patienten, die nur über einen Spender verfügen, der nach der EBMT-Definition nicht die Kriterien „well matched“ erfüllt. Diese Form der Transplantation ist unverändert mit erheblichen Risiken für behandlungsbedingte, schwerwiegende, auch tödliche Komplikationen belastet, die altersabhängig zunehmen. In den Studien, die im Abschlussbericht des IQWiG ausgewertet wurden, wurde die Altersgrenze zur Abgrenzung von Patienten mit ungünstiger Prognose in 4 Auswertungen bei 20 Jahren und in einer Auswertung bei 15 Jahren gezogen (siehe IQWiG-Abschlussbericht, Tabelle 9, Seite 36). Deshalb erschien zunächst eine Altersgrenze von 20 Jahren plausibel. Die von der TG Stammzelltransplantation in der Nachrecherche ermittelten Publikation der EBMT ermöglicht aufgrund der hohen Patientenzahl und der differenzierten Aufschlüsselung der behandlungsbedingten Sterblichkeit nach Altersdekaden eine noch besser abgesicherte Festlegung einer Altersgrenze (siehe Kap. 4.3.2, Tabelle 7). Danach ergibt sich, dass ab der Altersgrenze von 30 Jahren eine signifikante Zunahme der behandlungsbedingten Sterblichkeit beobachtet wird, während bei Patienten in der Altersgruppe 20 bis 30 Jahren das Risiko zwar bereits zunimmt, sich aber noch nicht statistisch signifikant vom dem der Kinder unterscheidet. Die vom IQWiG aufgeworfene Frage, bis zu welcher Altersgrenze die günstigen Behandlungsergebnisse von Kindern auf junge Erwachsene übertragen werden können (siehe Kapitel 4.3.2), kann mit Hilfe der EBMT-Auswertung beantwortet werden.

Patienten, die beide ungünstigen Prognosefaktoren erfüllen (älter als 30 Jahre und fehlende Übereinstimmung auf mindestens 2 HLA-Loki) haben somit die aller-ungünstigste Prognose nach allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender. Einem äußerst ungewissen Nutzen steht ein sehr hohes Risiko für schwerwiegende, auch tödliche Komplikationen gegenüber, so dass von einer besonders ungünstigen Nutzen-Risiko-

Konstellation auszugehen ist. Angesichts oben dargestellter Behandlungsergebnisse unter wiederholter immunsuppressiver Therapie, die für sämtliche Kollektive Überlebensraten von über 50 % nach 3 bis 10 Jahren beschreiben, ergibt sich bislang kein Anhalt dafür, dass eine Überlebenszeitverlängerung bei erwachsenen Patienten über 30 Jahren mit nicht gut passendem, nicht-verwandtem Spender möglich sein könnte. Da chronische GvHD (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung), besonders in der extensiven Form, wie sie bei erwachsenen Patienten mit nicht gut HLA-angepassten Spendern häufig vorkommt, mit schwerwiegenden, die Lebensqualität dauerhaft beeinträchtigenden Komplikationen verbunden ist, kann auch eine Verbesserung der Lebensqualität nicht erwartet werden. Deshalb erscheint es nicht begründet, diese Behandlungen in der Regelversorgung dem Leistungsumfang der GKV zuzuordnen. Aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen zum Patientenschutz ist – bei einem hohen Risiko für tödliche Komplikationen und nicht gesichertem Nutzen – die Erprobung und klinische Fortentwicklung dieser Behandlung auf klinische Studien zu beschränken. Da es sich um eine relativ geringe Zahl von Patienten handelt, die für solche Studien in Betracht kommen, ist in erster Linie an klinische Studien der Phase II zu denken, in denen Transplantationsprotokolle erprobt werden, die geeignet erscheinen, die Rate schwerer Komplikationen, u. a. Transplantatversagen, GvHD und Infektionen, zu senken.

Aus der Zusammenschau der dargelegten Erkenntnisse und Faktoren folgt daher die Bewertung, dass Nutzen und medizinische Notwendigkeit für die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Erwachsenen mit schwerer aplastischen Anämie, die älter als 30 Jahre sind, nicht gegeben sind, es sei denn, die Möglichkeiten einer immunsuppressiven Therapie wurden ausgeschöpft und ein Spender ist verfügbar, der mindestens 9 von 10 identischen HLA-Antigenen (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) nach hochauflösender Typisierung aufweist.

Die Tatsache, dass in Deutschland nur noch vom Kaninchen gewonnenes ATG arzneimittelrechtlich zugelassen ist, verändert diese Bewertung nicht. Bei der Mehrzahl der Studien mit IS wurde ATG vom Pferd in der Erstlinientherapie und Kaninchen-ATG meist erst in der Zweitlinientherapie eingesetzt. Allerdings sind die Daten zum Einsatz von Kaninchen-ATG ausreichend, um seine grundsätzliche Wirksamkeit zu belegen. Die Empfehlung des Herstellers, statt Pferde-ATG nun immer Kaninchen-ATG einzusetzen, ist dennoch problematisch, da ausreichende Daten, die eine vergleichbare Wirkung beider Medikamente belegen, fehlen. Allerdings steht Pferde-ATG (zugelassen für der Behandlung der SAA in USA, Kanada, Spanien, Polen, u. a.) als Importarzneimittel weiterhin zur Verfügung, so dass bei selten auftretenden schweren allergischen Nebenwirkungen, die ein Absetzen von Kaninchen-ATG erzwingen, oder bei unzureichender Wirksamkeit von Kaninchen-ATG auf das Importarzneimittel mit Pferde-ATG zurückgegriffen werden kann. Gleiche Probleme ergeben sich auch für die Behandlung von SAA-Patienten mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender. Zur Konditionierung (Vorbereitung auf die Transplantation) wird ebenfalls ATG eingesetzt und in der klinischen Studie, durch die das aktuelle Standardkonditionierungsprotokoll definiert wurde, wurde ebenfalls Pferde-ATG eingesetzt (Deeg HJ et al., Blood 108: 1485-1491, 2006). Auch hier ist der Ersatz durch Kaninchen-ATG vergleichbar problematisch, da auch zur Konditionierung vor allogener Transplantation ausreichende Daten, die eine vergleichbare Wirksamkeit beider ATG-Präparationen belegen, fehlen. Zusammenfassend ergibt sich somit, dass man das Bedauern der klinischen Experten über die Einstellung der Herstellung des bislang in Deutschland zugelassenen Pferde-ATG-Präparates nachvollziehen

kann. Daraus kann aber nicht abgeleitet werden, dass sich eine andere Nutzen-Risiko-Bewertung bei der Abwägung IS versus allogene Transplantation mit nicht-verwandtem Spender ergibt.

Die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext erfolgt durch den zuständigen Unterausschuss.

7 Anhang

7.1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK) Schwarzwald-Baar Klinikum GmbH, Villingen-Schwenningen	Prof. Dr. Wolfram Brugger		Aggressive Non-Hodgkin Lymphome mit intermediär-hohem (2 Risikofaktoren) bzw. Hochrisiko-Kriterien (3 Risikofaktoren) gemäß altersabhängigem internationalen Prognoseindex in erster Remission.
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK) Diakonie-Klinikum Stuttgart, Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Schmerztherapie	Prof. Dr. Else Heidemann		Keimzelltumoren mit Hochrisiko-Kriterien
			Leukämien, die sonst nicht therapierbar sind
ALL-REZ BFM Studienzentrale Charité - Berlin Pädiatrie m. S. Onkologie/Hämatologie	Prof. Dr. Dr. G. Henze Dr. A. v. Stackelberg (Studienkoordinator)	Autologe SZT	Akute lymphatische Leukämie (ALL) in CR2 nach Hochrisiko ZNS-Rezidiv
Deutsche CLL-Studiengruppe – DCLLSG Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Hämatologische Abteilung, Hamburg	PD Dr. P. Dreger	Allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender	Chronische lymphatische Leukämie (CLL)
Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, Zentrum für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation, Wiesbaden	PD Dr. R. Schwerdtfeger	Stellungnahme zum Indikationskatalog der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation	
Elterninitiative leukämie- und tumorkranker	Christel Lochner	Bezug auf den Antrag des VdAK vom 29.04.04	

Kinder Würzburg e.V.			
Heinrich Heine Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	Dr. Gabriele Calaminus	Hochdosistherapie mit Stammzell oder Knochenmarksrescue	Keimzelltumore im Kindes- und Jugendalter
Johannes Gutenberg-Universität Mainz Klinikum III. Medizinische Klinik und Poliklinik	PD Wolfgang Herr, Dr. Karin Kolbe	Allogene Blutstammzell- transplantation mit verwandten oder nicht- verwandten gesunden Spendern	Metastasiertes Nierenzellkarzinom (RCC)
Klinik für Knochenmarktransplantation und Hämatologie/Onkologie GmbH, Idar-Oberstein	Prof. Dr. Dr. A. A. Fauser, PD Dr. N. Basara	SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute myeloische Leukämie (AML)
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main Klinik für Kinderheilkunde III Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie	Prof. Dr. Peter Bader	Haploidentisches Stammzelltrans- plantationsverfahren	
Klinikum der Universität München Kinderklinik und Poliklinik	Dr. Monika Führer	Allogene SZT mit nicht- verwandtem Spender	schwere aplastische Anämie
Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III - Grosshadern	Prof. Dr. H.J. Kolb		unspezifisch
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie	PD Dr. Michael Koenigsmann	Autologe SZT	Multiples Myelom
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg Klinikum, Med. Klinik und Poliklinik V Schwerpunkte: Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie	Dr. Markus Thalheimer	autologe Blutstammzell- transplantation	Knochen-, Ewing- und Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter

Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde Hämatologie – Onkologie (in Ergänzung zur Stellungnahme Prof. Kremens, Essen)	Prof. Dr. U. Bode PD Dr. G. Fleischhack	Autologe SZT	primitiv neuroektodermale Tumore des Hirns im Kinder- und Jugendalter
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus – Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Prof. Dr. Martin Bornhäuser	Allogene SZT	Allogene SZT nach dosisreduzierter/ nicht- myeloablativer Konditionierung bei Patienten mit AML und MDS
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus - Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Dr. Johannes Schetelig	Allogene SZT	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugend- medizin, Abteilung für pädiatrische Hämatologie/ Onkologie und Endokrinologie	Prof. Dr. Bernhard Kremens	Autologe SZT	Kinder und Jugendliche: Neuroblastom / High risk Gruppe
		Allogene SZT mit nicht- verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) hier: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
		Allogene SZT mit nicht- verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Autologe SZT	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Nicht myeloablative SZT (allogen)	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
			Non-Hodkin Lymphome im Kindes- und Jugendalter: - Rezidiv/Progress während/nach front-line Therapie - refraktäres vitales Restlymphom nach front-line Therapie

Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Innere Medizin I, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie	Prof. Dr. J. Finke	Allogene SZT, insbes. von nicht-verwandten Spendern	ältere Patienten mit nicht in Remission befindli- cher akuter myeloischer Leukämie oder Myelodysplasie
Universitätsklinikum Heidelberg Medizinische Klinik V der Abteilung für Innere Medizin	Prof. Dr. A.D. Ho, Dr. Ute Hegenbart	Allogene SZT	Multiples Myelom
Universitätsklinikum Leipzig Medizinische Klinik II Fachabteilung Hämatologie/Onkologie	Prof. Dr. Dietger Niederwieser	SZT mit reduzierter Konditionierung	Akute myeloische Leukämie (AML)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
			Solide Tumoren (Weichteilsarkome und Brust- krebs)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	NHL
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Multiples Myelom
		nicht myeloablative SZT (autolog)	Solide Tumoren (Brustkrebs)
			Akute myeloische Leukämie (AML) und in vitro Aufbereitung
		Allogene SZT mit nicht- verwandtem Spender	Akute myeloische Leukämie (AML)
		Allogene SZT mit nicht- verwandtem Spender	Akute lymphatische Leukämie refraktäres Rezidiv
		Allogene SZT mit nicht-	Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder

		verwandtem Spender	intermediären Malignitätsgrad
		Allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender	Hodgkin Lymphom
		Allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender	Multiples Myelom
		Allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender	schwere aplastische Anämie
		Allogene SZT mit Geschwisterspender	Multiples Myelom (alle Stadien)
		Autologe SZT	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		Autologe SZT	Chronische myeloische Leukämie
		in vitro-Aufbereitung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		In vitro-Aufbereitung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
		Mehrfachtransplantation sowohl auto/auto als auch auto/allo	Multiples Myelom
		Mehrfachtransplantation	Non-Hodgkin Lymphom
		Allogene SZT mit unverwandten Spender	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
		Autologe SZT	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Allgemeine Pädiatrie Pädiatrische Onkologie/Hämatologie/KMT-Einheit	Dr. Alexander Claviez	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT)	M. Hodgkin (=HD, Hodgkin-Lymphom, HL) im Kindes- und Jugendalter
Universitätsklinikum des Saarlandes, Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin,	Prof. Dr. N. Graf		Nephroblastom

Homburg			
Universitätsklinikum Tübingen, Med. Klinik und Poliklinik, Abteilung und Lehrstuhl II Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie	Prof. Dr. Lothar Kanz	Autologe periphere Blut- stammzelltrans- plantation	Therapierefraktäre Autoimmunerkrankungen, insbesondere Kollagenosen (SLE, Systemskle- rose, Myositiden), Vaskulitiden (M. Wegener, M. Behcet, Churg-Strauss-Syndrom, Panarterii- tis nodosa, Takayasu-Arteriitis, rezidivierende Polychondritis, kryoglobulinämische Vaskulitis, mikroskopische Polychondritis, kryoglobulinä- mische Vaskulitis, mikroskopische Polyangiitis) sowie extrem therapieresistente Fälle von ju- veniler Arthritis oder Rheumatoider Arthritis, bei denen selbst Biologika versagen.
Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung 1 Hämatologie/Onkologie und Allgemeine Pädiatrie	Prof. Dr. Dr. Dietrich Niethammer	in vitro-Aufbereitung (HLA-nichtidentische (haploidentische) Familienspender)	ALL, AML, CML (sowie MDS und nichtmalignen Erkrankungen)
		in vitro-Aufbereitung (HLA- idente Fremdspender)	Akute myeloische Leukämie (AML)
		in vitro-Aufbereitung (HLA idente Fremdspender)	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		in vitro-Aufbereitung (autologe SZT)	

Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik Pädiatrische Onkologie	Prof. Dr. P.-G. Schlegel	Bezug auf den Antrag des VdAK vom 29.04.04 sowie des Gutachtens zum Antrag KC-Onkologie 3665/2003
---	--------------------------	--

7.2 IQWiG-Auftrag zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 Abs. 2 SGB V

über eine Beauftragung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

vom 15.03.2005

Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 2 SGB V hat in seiner Sitzung am 15.03.2005 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen wie folgt zu beauftragen:

Auftrag an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 17.08.2004 beschlossen, die Methode Stammzelltransplantation daraufhin zu überprüfen, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Der Antrag auf Überprüfung der Methode ist in der Anlage beigelegt.

Die Beratung wurde am 11.11.2004 öffentlich angekündigt. Der beigelegte Fragenkatalog diente Interessierten zur Strukturierung ihrer Stellungnahmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind ebenfalls beigelegt.

I. Auftragsgegenstand

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen vornehmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode Stammzelltransplantation für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich sind, werden diese der G-BA in der Besetzung gem. § 91 Abs. 7 SGB V noch beschließen und zur Verfügung stellen.

II. Weitere Auftragspflichten:

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

- a) die Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus zu beachten, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss die dann gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Abgabetermin:

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den Gemeinsamen Bundesausschuss soll bis zum 30.09.2005 erfolgen. Bei indikationsbezogener Bearbeitung des Auftrages sollen die jeweils bearbeiteten Indikationen umgehend dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung gestellt werden.

Anlagen zum Auftrag an das IQWiG:

Antrag auf Überprüfung der Methode Stammzelltransplantation vom 29.04.2004

Fragenkatalog zur Einholung von Stellungnahmen

Beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangene Stellungnahmen

Berlin, den 15.03.2005

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende



Dr. jur. R. Hess

7.3 Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

siehe Appendix A:

Abschlussbericht "Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie", [Auftrag N05/03B], Version 1.0, 14. Februar 2007

(2 Dokumente: Appendix-A_SZT_SAA_N05-03B_Abschlussbericht.pdf; Appendix-A_SZT_SAA_N05-03B_Abschlussbericht_Anhang_E.pdf)

Alternativ: Der Abschlussbericht ist abrufbar auf der Webseite www.IQWiG.de. Hierzu in die Suchfunktion die Auftrags-Nr. eingeben: N05/03B.

7.4 Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

Annahmeverfahren für IQWiG-Berichte

IQWiG-Bericht	Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie
Auftraggeber:	G-BA gem. § 91 Abs. 2 SGB V Beschluss vom 15.03.2005
Inhaltliche Vorbereitung	Unterausschuss Methodenbewertung Konkretisierung ist erfolgt am 26.09.2005 in AG SZT, am 22.11.2005 im UA Methodenbewertung
Überprüfung erfolgt durch :	TG Stammzelltransplantation

Formale Prüfung

Auftragsgegenstand:

„Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken, ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen, der Methode Stammzelltransplantation bei den im Antrag vom 29.04.2004 genannten Indikationen vornehmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob die Methode Stammzelltransplantation für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Sofern für die Bearbeitung des Auftrages eine Priorisierung der einzelnen Indikationen und Fragestellungen erforderlich sind, werden diese der G-BA in der Besetzung gem. § 91 Abs. 7 SGB V noch beschließen und zur Verfügung stellen.“

Weitere Auftragspflichten:

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen verpflichtet

- a) die Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss die dann gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschuss für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

Ergänzungen:

Unter Einbeziehung des IQWiG wurde vom G-BA eine indikationsbezogene Konkretisierung von Faktoren zu den Aspekten „Behandlungszeitpunkt“, „Endpunkte“, „Risikofaktoren“, „Vergleichsinterventionen“ und „Weitere Faktoren“ erstellt, die vom IQWiG im Rahmen seiner Auftragsbearbeitung berücksichtigt werden mussten.

Fragestellung (Ergebnis der Konkretisierung):

1 Nutzenbewertung

1.1 Methode/Indikation/Population	It. Auftrag: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei erworbener schwerer aplastische Anämie (SAA); bzgl. Population keine Einschränkung (alle Altersgruppen, beide Geschlechter) Fazit der TG: Der Bericht entspricht dem Auftrag.
1.2 Behandlungszeitpunkt	It. Auftragskonkretisierung: Primärtherapie oder nach Versagen der immunsuppressiven Therapie Fazit der TG: Im IQWiG-Bericht werden die in der Konkretisierung genannten Behandlungszeitpunkte aufgegriffen.

1.3 Endpunkte	It. Auftragskonkretisierung: • Gesamtüberleben • rezidivfreies Überleben • Sekundärtumore • therapiefreie Zeit • Lebensqualität IQWiG-Bericht (4.1.3, S.15): • Überlebenszeit (Gesamtüberleben) • krankheitsfreies Überleben oder ein vergleichbarer Endpunkt • Auftreten von Sekundärneoplasien • therapiebedingte Komplikationen • gesundheitsbedingte Lebensqualität Gibt es Änderungen oder Ergänzungen gegenüber der Fragestellung? (Wenn ja, wie sind diese begründet?) Änderungen: siehe oben Therapiefreie Zeit wird vom IQWiG nicht aufgegriffen; Hintergrund unklar. Fazit der TG: Änderungen nicht nachvollziehbar; unklar, ob therapiefreie Zeit unter Lebensqualität subsumiert Im IQWiG-Bericht werden im methodischen Teil unter Zielgrößen die in der Konkretisierung benannten Endpunkte weitgehend aufgegriffen. Im weiteren Verlauf des IQWiG-Berichts wird jedoch nur der Endpunkt Gesamtüberleben und Therapiekomplikationen betrachtet. Zu den weiteren, in der Konkretisierung benannten Endpunkten werden keine Aussagen gemacht. Es geht aus dem Bericht nicht hervor, ist aber möglich, dass hierzu keine weiteren Daten zu finden waren.
----------------------	---

1.4 Risikofaktoren	It. Auftragskonkretisierung: • Granulozytenkonzentration (< 500/μl; < 200/μl; < 100/μl) • Lebensalter • Zytogenetische Veränderungen Fazit der TG: Die in der Konkretisierung genannten Risikofaktoren werden im IQWiG-Bericht in direkter oder indirekter Weise thematisiert.
1.5 Vergleichsinterventionen	It. Auftragskonkretisierung: Immunsuppressive Therapie Fazit der TG: Im IQWiG-Bericht wurde die in der Konkretisierung genannte Vergleichsintervention aufgegriffen. Da keine Vergleichsstudien identifiziert wurden, erfolgte nach Erstellung des Vorberichtes auch eine Bewertung von Studien ohne Vergleichsintervention, wenn die SZT nach erfolgloser Immuntherapie eingesetzt wurde.
1.6 weitere Faktoren	It. Auftragskonkretisierung: • Stammzellquelle Fazit der TG: Im IQWiG-Bericht wird der einzig in der Konkretisierung genannte weitere Faktor „Stammzellquelle“ thematisiert.
Ist die Fragestellung zum Nutzen beantwortet? <i>Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken (aus Auftragsgegenstand)</i>	Die Auswahl der Literatur wird in Abschnitt 4 des IQWiG-Berichts (Seite 15 ff) detailliert dargelegt. Insbesondere die in Abschnitt 4.5.2 (Seite 23) dargelegten Ergänzungen der Literaturo Auswahl waren im Hinblick auf die klinische Nutzenbewertung relevant. Als relevante Literatur wurden vom IQWiG primär nur kontrollierte Studien gewertet, da von der SZT kein

	„dramatischer“ Effekt erwartet wurde. Eine getrennte Ergebnisdarstellung nach verwandten und nichtverwandten Spendern in den Studien wurde darüber hinaus vom IQWiG als eine weitere Voraussetzung angesehen. Unkontrollierte Studien wurden für die Indikation „nach erfolgloser Immuntherapie“ berücksichtigt, wenn mindestens 10 Patienten beschrieben wurden. Diese Einschränkung wird vom IQWiG damit begründet, dass in der Vergangenheit eine nicht geringe Anzahl größerer Serien publiziert wurde. Der Bericht enthält Aussagen zu den Ergebnissen der methodischen Bewertung im Hinblick auf Nutzen und Risiken der vom IQWiG als relevant angesehenen Literatur. Es wäre wünschenswert, dass das IQWiG in seinen Abschlussberichten die Bewertungsbögen mit veröffentlicht.
2 Hat das IQWiG Erweiterungen der Fragestellung vorgenommen und in die Empfehlung einbezogen? (ggf. Begründung)	Erweiterungen der Fragestellung wurden durch das IQWiG nicht vorgenommen.
3 Beachtung der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss Beachtung der dann gültigen Verfahrensordnung (aus Auftragspflichten)	Ob bzw. inwieweit die Verfahrensregeln bzw. die Verfahrensordnung beachtet worden sind, wird im IQWiG-Bericht nicht explizit erwähnt. Es wird jedoch auf die in der Verfahrensordnung definierten Evidenzstufen verwiesen. Es liegen keine Hinweise auf Verstöße des IQWiG gegen die Verfahrensordnung vor.
3.1 Sind die Studien entsprechend der ggf. in der Konkretisierung benannten Evidenzstufe (gem. Verfahrensordnung des G-BA) berücksichtigt?	lt. Auftrag/Konkretisierung: In der Konkretisierung wurden keine Evidenzstufen für die Literatursauswahl vorgegeben.
4 Sind die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen im IQWiG-Bericht berücksichtigt worden?	Fazit der TG: Die in den beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen enthaltenen Referenzen wurden in die Literaturrecherche eingeschleust.

Ergänzende Anmerkungen eines Teils der Themengruppe:

Von einem Teil der Themengruppe wird kritisiert, dass bei der Bearbeitung des Projekts externe Sachverständige nur bis einschließlich der Erstellung des Vorberichtes beteiligt waren.

Von einem Teil der Themengruppe wird bemängelt, dass trotz relevanter Veränderungen gegenüber dem Vorbericht auf ein externes Reviewverfahren beim Abschlussbericht verzichtet wurde.

Von einem Teil der Themengruppe wird kritisiert, dass trotz der Vielzahl der Stellungnahmen zum Vorbericht des IQWiG und der darin vorgebrachten Kritik auf eine mündliche Erörterung der Stellungnahmen verzichtet wurde.

Von einem Teil der Themengruppe wird Folgendes angemerkt: Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Beiträge sind vollständig enthalten. Mit den relevanten Argumenten im Stellungnahmeverfahren setzt sich der Bericht ausführlich auseinander (Seite 44 ff). Der Anregung, auch Literatur zur Frage der Bedeutung von allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender nach Ausschöpfen der immunsuppressiven Therapie zu berücksichtigen, wurde entsprochen.

Ergebnis der formalen Prüfung

Die Themengruppe nimmt den Bericht des IQWiG zum Auftrag des G-BA „Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“ entsprechend § 15 Abs. 1 Buchst. b VerfO dritter Spiegelstrich als auftragsgemäß bearbeitet ab.

C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE BESCHLUSSEMPFEHLUNG

Beratung des Unterausschusses Methodenbewertung

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung	2
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	2
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext	2
2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	4
2.4	Beschlussempfehlung	5
3	Anhang (Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)	6
3.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG.....	6
3.2	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der GKV	10
3.3	Stellungnahme der Patientenvertretung zur sektorspezifischen Bewertung	14
3.4	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V	15

1 Einleitung

Entsprechend 2. Kapitel § 7 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist im Anschluss an die sektorübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen. Diese Aufgabe wurde durch den Unterausschuss Methodenbewertung (stationär) und ab 28.10.2008 durch den sektorübergreifenden Unterausschuss Methodenbewertung⁴⁶ nach Vorbereitung durch die Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation bearbeitet.

2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Beschlussempfehlung

2.1 Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie (SAA) ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Blutstammzelltransplantation sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Blutstammzelltransplantation für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung, des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltherapie erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung zu beeinflussen. Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender kann zudem in bestimmten Fällen die einzig noch verbleibende Therapieoption bei der SAA darstellen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

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

⁴⁶ 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.

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 Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender behandelt.

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.

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.

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

2.3 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 (vgl. Anhang C, 3.1), der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 23.09.2008 (vgl. Anhang C, 3.2), die Stellungnahme der Patientenvertreter vom 07.04.2008 und der Themengruppenbericht (vgl. Teil B) zur Stellungnahme übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 22.10.2008 eine Stellungnahme abgegeben (vgl. Anhang C, 3.4).

Die Bundesärztekammer spricht sich darin für ein Belassen der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der SAA im Leistungskatalog der GKV aus, da diese spätestens nach Versagen der immunsuppressiven Therapie die einzige kurative Therapieform darstellt. Für die Begründung eines altersbezogenen Ausschlusses einzelner Patientengruppen sieht die BÄK keine Evidenzbasis.

Im Verlauf der weiteren Beratungen, in die die Position der Bundesärztekammer einbezogen wurde, stand die Schwierigkeit der Einschätzung des Patientennutzens und des Behandlungsrisikos der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender in Abhängigkeit vom Alter und vom Übereinstimmungsgrad der HLA-Merkmale zwischen Empfänger und Spender einerseits und dem zu erwartenden kritischen Krankheitsverlauf nach (mehrfachem) Versagen der immunsuppressiven Therapie andererseits im Vordergrund.

2.4 Beschlussempfehlung

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

Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der schweren aplastischen Anämie ist 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.

3 Anhang (Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)

3.1 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG

Stammzelltransplantation, Indikation schwere aplastische Anämie (SAA)

Textentwurf der DKG (Stand 28.08.08) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerfO G-BA und Beschlussvorschlag

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Die schwere aplastische Anämie ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Erkrankung (Inzidenz etwa 2 Fälle pro 1.000.000 Einwohner/Jahr), die ohne therapeutische Intervention in den meisten Fällen tödlich verläuft. Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Blutstammzelltransplantation sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Blutstammzelltransplantation für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung, des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der Stammzelltherapie erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung zu beeinflussen. Nicht zuletzt auch wegen der Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung, bei der die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender in bestimmten Fällen sogar die einzig noch verbleibende Therapieoption darstellt, wird die gesundheitsökonomische Betrachtung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Die Bewertung hat ergeben, dass Nutzen und medizinische Notwendigkeit für die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der schweren aplastischen Anämie als gegeben anzunehmen sind. Diese Bewertung ist allerdings mit der Einschränkung verbunden, dass die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender nach derzeitigem Kenntnisstand in der Regel nicht das Verfahren der ersten Wahl darstellt und basiert im Wesentlichen auf folgenden Aspekten:

Die schwere aplastische Anämie 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.

Stammzelltransplantation, Indikation schwere aplastische Anämie (SAA)

Textentwurf der DKG (Stand 28.08.08) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) VerO G-BA und Beschlussvorschlag

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.

Wie bei sehr seltenen Erkrankungen nicht ungewöhnlich, liegen für die Bewertung von Behandlungsmethoden nur eingeschränkt geeignete Studien vor. Im Falle der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender mussten in den bewerteten Studien zudem vor dem Hintergrund der zumeist eher langen Rekrutierungszeiträume die zum Teil erheblichen Weiterentwicklungen der Stammzelltransplantation berücksichtigt werden. Hierdurch wird die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen über diese längeren Zeitverläufe zusätzlich eingeschränkt.

Anti-Thymozytenglobulin (ATG) ist fester Bestandteil der immunsuppressiven Therapie und kommt auch in Konditionierungsprotokollen bei der Stammzelltransplantation zum Einsatz. Das den meisten Studien zugrundeliegende Medikament wurde vom Pferd gewonnen, derzeit ist in Deutschland jedoch nur ein Präparat vom Kaninchen verfügbar, welches außerdem für die Therapie der SAA nur eingeschränkt zugelassen ist. Es wird zwar angenommen, dass die Wirkung beider Präparate vergleichbar ist, ein valider Nachweis durch Studien steht jedoch aus.

Bedenkt man zudem, dass aufgrund des Zulassungsstatus des Ciclosporin A die Behandlungsform immunsuppressive Therapie maßgeblich außerhalb der von Herstellern ausgewiesenen Anwendungsgebiete erfolgt, so wird deutlich, dass die Behandlung der schweren aplastischen Anämie - wie bei vielen sehr seltenen Erkrankungen auch - in einem schwierigen Gesamtkontext erfolgt.

Die zur Bewertung herangezogenen Daten zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie zeigen, dass ein patientenrelevanter Nutzen im Sinne einer kurativen Therapie bei vergleichsweise guten Überlebensraten als gegeben anzunehmen ist. Beispielsweise zeigte eine aktuelle prospektive Studie Ergebnisse, die im Sinne eines dramatischen Effektes gedeutet werden können (Kosaka 2007): Bei vergleichbaren Überlebensraten waren in dieser Studie 5 Jahren nach erneuter immunsuppressiver Therapie 9,5 % und nach allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender 83,9 % der Patienten ohne Rezidiv geblieben ($p < 0,001$).

In Studien finden sich Hinweise darauf, dass Patientenalter, HLA-Übereinstimmung von Patient und Spender sowie der Allgemeinzustand Einfluss auf den Nutzen haben können. Diese angenommenen Prognosefaktoren spiegeln sich auch in bestehenden Empfehlungen zur Behandlung der SAA wider und spielen dementsprechend auch eine Rolle bei der individuell für den Patienten zu treffenden Therapieentscheidung. Allerdings reicht die Validität der Studienergebnisse hinsichtlich dieser Prognosefaktoren nicht aus, um allgemeingültige Grenzen für einen noch anzunehmenden Nutzen zu definieren, wie sie beispielsweise für die in Form von verbindlichen Richtlinien abstrakt zu treffenden leistungsrechtlichen Entscheidungen erforderlich wären.

Stammzelltransplantation, Indikation schwere aplastische Anämie (SAA)

Textentwurf der DKG (Stand 28.08.08) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. § 14 (1) Verfo G-BA und Beschlussvorschlag

Die Bewertung kann insgesamt dahingehend spezifiziert werden, dass die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender auch weiterhin ihren wesentlichen Stellenwert in der Behandlung von Patienten insbesondere nach erfolgloser Durchführung der immunsuppressiven Therapie hat. Die Kriterien, die das Ausschöpfen der immunsuppressiven Therapie beschreiben, werden in der Literatur uneinheitlich dargestellt und können somit nicht als Grundlage einer generalisierbaren Entscheidungsfindung dienen.

Darüber hinaus können die Weiterentwicklungen der Stammzelltransplantation in jüngerer Zeit nicht unbeachtet bleiben. Dies betrifft z. B. die Typisierung genetischer Eigenschaften und kommt gerade in den Publikationen jüngerer Datums zum Ausdruck. Demnach kann die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender in bestimmten Fällen bereits eine Therapieoption im Rahmen der Zweitlinientherapie darstellen, auch wenn die immunsuppressive Therapie noch nicht ausgeschöpft wurde. Zudem liegen bereits Einschätzungen dahingehend vor, dass in sehr ausgewählten Fällen eine Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender als Primärtherapie gerechtfertigt sein kann.

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.

Beschlussvorschlag

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

Die allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der schweren aplastischen Anämie ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

3.2 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der GKV

Stammzelltransplantation bei SAA

GKV (23.09.2008): Sektorspezifische Bewertung von Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext und Beschlussempfehlung

Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Die schwere aplastische Anämie ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Erkrankung (Inzidenz unter 2 Fälle pro 1.000.000 Einwohner/Jahr), die ohne therapeutische Intervention in den meisten Fällen tödlich verläuft. Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit schwerer aplastischer Anämie wäre es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Blutstammzelltransplantation sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Blutstammzelltransplantation für die Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit SAA besteht allerdings für eine Minderheit der Patienten im Verlauf die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation. Dies begründet sich in der hohen Erfolgsrate immunsuppressiver Therapie und im Altersgipfel der Inzidenz. Da die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender nur bei den Indikationen zum Einsatz kommen soll, für die nach derzeitigem Stand der gesicherten medizinischen Erkenntnis ein Nutzen nachweisbar ist und hier eine erfolgversprechende Therapieoption darstellt, wird, auch wegen der Lebensbedrohlichkeit der Erkrankung, die gesundheitsökonomische Betrachtung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Aus Sicht der Spitzenverbände der Krankenkassen ist die sektorspezifische Notwendigkeit wie folgt zu bewerten:

Erstlinientherapie

In der Erstlinientherapie der schweren aplastischen Anämie (SAA) ist allogene Stammzelltransplantation nur dann wissenschaftlich gesicherter therapeutischer Standard, wenn ein HLA-identischer Familienspender verfügbar ist. Diese Form der allogenen Stammzelltransplantation war allerdings nicht Gegenstand des Bewertungsverfahrens durch den G-BA. Die Notwendigkeit einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender, kann sich lediglich in seltenen Fällen bei **Kindern** ergeben, von denen Experten aus der pädiatrischen Onkologie in der Themengruppe berichteten. In diesen Fällen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erforderlich, wobei auch Präferenzen der Erziehungsberechtigten zu berücksichtigen sind. Bei **erwachsenen Patienten** mit SAA sind die Behandlungsergebnisse nach allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandten Spendern signifikant ungünstiger als bei Kindern. Bei erwachsenen Patienten in Erstlinientherapiesituation ist ausschließlich die immunsuppressive Therapie als wissenschaftlich gesicherter, therapeutischer Standard anzusehen.

Therapie bei Rezidiv bzw. fehlendem Ansprechen auf Erstlinientherapie

Bei Verfügbarkeit eines nicht-verwandten, HLA-identischen Spenders kann sich bei Kindern in der Zweitlinientherapie die Notwendigkeit einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation ergeben. Jüngst publizierte Daten belegen, dass im Vergleich zu erneuter immunsuppressiver Therapie die Überlebenswahrscheinlichkeit zwar nicht günstiger ist, die Rate von hämatologischen Langzeitremissionen aber deutlich höher ist. Auch hier ist im Einzelfall eine Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Präferenzen der Erziehungsberechtigten geboten.

Stammzelltransplantation bei SAA

GKV (23.09.2008): Sektorspezifische Bewertung von Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext und Beschlussempfehlung

Aufgrund der signifikant ungünstigeren Behandlungsergebnisse nach allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten müssen zunächst die Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie ausgeschöpft werden (s. TG-Bericht, S. 41f., Position 2). In der Regel bedeutet dies, dass zumindest in der zweiten Therapielinie ebenfalls immunsuppressive Therapie mit ATG und CSA eingesetzt werden muss. Ob sich bei erwachsenen Patienten die Notwendigkeit zur allogenen Stammzelltransplantation nach Ausschöpfen der Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie ergibt, muss im Einzelfall vom behandelnden Arzt unter Beachtung der Patientenpräferenzen abgewogen werden. Zu berücksichtigen sind als relevante Risikofaktoren höheres Patientenalter und geringere Anzahl übereinstimmender HLA-A, -B, -C, -DRB1 und -DQB1-Merkmale bei hochauflösender Typisierung. Bei Patienten, die zwei Risikofaktoren erfüllen, nämlich Alter größer 30 Jahre und kein Spender mit mindestens 9 von 10 übereinstimmenden HLA-Merkmalen bei hochauflösender Typisierung (Kategorie „well matched“ nach EBMT) kann – unabhängig von den sonstigen Merkmalen des individuellen Patienten – ein Nutzen nicht erwartet werden. Es besteht ein maximales Risiko für tödliche, behandlungsbedingte Komplikationen, u. a. Transplantatabstoßung, Transplantatversagen und Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD). Da die klinischen Studien zur immunsuppressiven Therapie belegen, dass selbst bei Versagen mehrerer Therapielinien immunsuppressiver Therapie Überlebensraten von über 50 % nach 3 bis 10 Jahren erreicht werden, ergibt sich beim Vorliegen oben genannter Risikofaktorkonstellation außerhalb klinischer Studien keine Notwendigkeit zur Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender.

Notwendigkeit klinischer Studien

Die vom IQWiG vorgeschlagene Einrichtung eines Erkrankungsregisters wird auch von Seiten der GKV unterstützt; sie ersetzt aber nicht die Durchführung klinischer Studien:

1. Eine Notwendigkeit für eine Anwendung von allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender im Sinne individueller Heilversuche beim Vorliegen oben genannter Risikofaktorkonstellation ergibt sich nicht, da die Nutzen-Risiko-Abwägung äußerst ungünstig ausfällt und angesichts oben beschriebener Prognose bei Fortführung immunsuppressiver Therapie nicht nur nicht ausgeschlossen werden kann, sondern eine relevante Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Behandlung mehr schadet als nützt. Nach Rechtsprechung des BSG (Urteil vom 7.11.2006, B 1 KR 24/06 R, Randziffer 22) muss auch bei verfassungskonformer Auslegung des SGB V in notstandähnlichen Situationen mindestens feststehen, dass die angewandte Behandlungsmethode mehr nützt als schadet. Ohne eine systematische klinische Erprobung der Behandlung mit allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit SAA und oben genannten Risikofaktoren wird es aber nicht möglich sein, Erkenntnisse zu gewinnen, die belegen, dass diese Form der Behandlung mehr nützt als schadet.

2. Entsprechend den Patientenschutzrechten ist die systematische klinische Erprobung von Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht verwandtem Spender und Vorliegen oben genannter Risikofaktoren, insbesondere angesichts des hohen Risikos für lebensbedrohliche oder tödliche Komplikationen bei bislang nicht gesichertem Nutzen, auf klinische Studien zu beschränken (siehe GCP-Verordnung und AMG §§ 40 ff). Auch Stammzelltransplantate sind Medikamente im Sinne von §§ 2, 3 AMG, so dass die Regelungen des AMG für klinische Studien anzuwenden sind. Nur auf diese Weise ist gewährleistet, dass durch eine Ethikkommission geklärt wird, ob angesichts des hohen Risikos an behandlungsbedingten Komplikationen zu versterben, eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation zu rechtfertigen ist. Zusätzlich ist durch den Abschluss einer Probandenversicherung gewährleistet, dass Patienten, die durch unerwartete Nebenwirkungen einen Schaden erleiden, finanziell entschädigt werden können. Schließlich sind nur bei klinischen Studien Mechanismen zur Erhöhung der Patientensicherheit vorgeschrieben, u. a. die sofortige Meldung schwerer unerwarteter Nebenwirkungen an die Studienleitung. Bei einer unerwarte-

Stammzelltransplantation bei SAA

GKV (23.09.2008): Sektorspezifische Bewertung von Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext und Beschlussempfehlung

ten Häufung entsprechender Meldungen kann das Protokoll frühzeitig verändert oder die Studie abgebrochen werden.

3. Bislang ist noch ungeklärt, welches Konditionierungsprotokoll am besten eingesetzt werden sollte, um die Komplikationsrate und damit die Anzahl behandlungsbedingter Todesfälle bei Patienten mit oben beschriebener Risikofaktorkonstellation zu minimieren. Nur durch eine systematische Erprobung innovativer Konditionierungsprotokolle ist es möglich, Erkenntnisse zu gewinnen, ob und ggf. welche Patienten mit oben genannten Risikofaktoren von einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation profitieren. Aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung sollten entsprechende klinische Studien unter Federführung der Arbeitsgruppe „Aplastische Anämie“ der Europäischen Fachgesellschaft EBMT EU-weit durchgeführt werden. Ein Krankheitsregister hilft bei dieser Frage nicht weiter. Angesichts der geringen Patientenzahl und der Vielzahl außerhalb klinischer Studien eingesetzter Therapieprotokolle ist ausgeschlossen, dass wissenschaftlich gesicherte Aussagen zu Behandlungsergebnissen im Hinblick auf ein bestimmtes Konditionierungsprotokoll getroffen werden können.

Beschlussvorschlag

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

Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie ist gemäß § 137c SGB V für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse bei **Kindern** erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung

Für erwachsene Patienten ist die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) nicht erforderlich und daher auszuschließen.

Ausgenommen von diesem Ausschluss sind erwachsene Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, wenn die Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie ausgeschöpft wurden, ein Lebensalter von 30 Jahren nicht überschritten ist und ein ausreichend HLA-kompatibler Spender verfügbar ist.

(Ein ausreichend HLA-kompatibler Spender weist mindestens 9 von 10 identische HLA-Allele (HLA-A, -B, -C, -DRB1 und – DQB1) bei hochauflösender Typisierung auf.)

3.3 Stellungnahme der Patientenvertretung zur sektorspezifischen Bewertung

Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der medizinischen Notwendigkeit der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation bei der Indikation „Schwere aplastische Anämie“ (SAA) im Versorgungskontext

Patientenvertretung

7. April 2008

Begründung:

SAA ist eine sehr seltene Erkrankung.

Das Patientengut ist heterogen.

Die Datenlage auf hohem Evidenzniveau wird sich in absehbarer Zeit nicht gravierend verändern.

Die Therapie entwickelt sich mit einer raschen Dynamik weiter.

Die Therapieentscheidung muss sehr individuell getroffen werden, dabei spielt u.a. auch die (nicht objektivierbare) Patientenpräferenz eine Rolle, vgl.

Bundesverfassungsgerichtsbeschluss.

Die Stammzelltransplantation ist bei Erwachsenen stets als Zweitlinientherapie vorgesehen, bei Kindern in Ausnahmefällen als Erstlinientherapie.

Die Methode nur noch in Studien zuzulassen, erscheint auch nicht als der geeignete Weg aus zwei Gründen:

1. Die Studienfinanzierung ist schwierig.

2. Ein- und Ausschlusskriterien müssten dabei festgelegt werden. Die Individualität der Erkrankung wird verhindern, dass alle Patienten in Studien eingeschlossen werden können.

Die Nichterfordernis ist nicht nachgewiesen. Es ist eine wirksame Methode, die in vielen Fällen die einzige Chance auf Heilung verspricht, damit ist die medizinische Notwendigkeit gegeben.

Diese Argumente lassen einen Ausschluss – selbst für Subgruppen – **nicht** zu.

Daher soll die allogene Fremdspender-Stammzelltransplantation bei SAA Leistung der GKV bleiben.

Bei der Indikationsstellung zur Fremdspendertransplantation bei SAA liegt keine relevante Fehlversorgung vor. Für die Fremdspendertransplantation spezielle Qualitätssicherungsmaßnahmen einzuführen, erscheint vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung (13-14 Fremdspender-Transplantationen bei SAA pro Jahr in Deutschland) völlig überzogen.

Die Führung eines Erkrankungsregisters befürworten wir, ein Methodenregister gibt es schon (DRST).

Für die Beratungen der weiteren Indikationen, die ggfs. ähnliche Probleme aufwerfen werden, möchten wir Folgendes anregen:

Es erscheint bei dieser Methode sinnvoller, keinen Beschluss im Sinne von Zulassung oder Ausschluss zu fassen, sondern einen Maßgabenkatalog zur Durchführung und Indikationsstellung dieser Methode zu erstellen.

3.4 Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V zu einem
Beschluss über die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem
Spender bei schwerer aplastischer Anämie

Berlin, 22.10.2008

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 24.09.2008 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf über die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie abzugeben. Der Beschlussentwurf ist das Ergebnis von Beratungen des zuständigen Unterausschusses Methodenbewertung (stationär) des G-BA zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gemäß § 137c Abs. 1 SGB V:

§ 137c SGB V: Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag vom 29.04.2004 des Spitzenverbandes Bund [zum Zeitpunkt der Antragsstellung: eines Spitzenverbandes der Krankenkassen], 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.

Eine sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit ist in der G-BA-Themengruppe Stammzelltransplantation vorgenommen worden. Hierzu hatte zuvor das IQWiG durch den G-BA einen Rechercheauftrag erhalten. Der IQWiG-Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie“ v. 14.02.2007 diente der Themengruppe als Beratungsgrundlage. Das Ergebnis der sektorenübergreifenden Bewertung der Themengruppe liegt der Bundesärztekammer als Bericht vor.

Der Ergebnisbericht kommt zu unterschiedlichen Einschätzungen. Eine Position lautet, dass Nutzen und medizinische Notwendigkeit für die allogene Fremdspendertransplantation bei der schweren aplastischen Anämie als gegeben anzunehmen seien – auch wenn eine Fremdspendertransplantation nach derzeitigem Kenntnisstand in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl darstelle. Trotzdem sei es vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und der sehr heterogenen Patientenpopulation nicht sachgerecht, verbindliche Kriterien für eine Abgrenzung von Patientengruppen von dieser Therapieform vorzunehmen und damit die möglicherweise einzig lebensrettende Maßnahme vorzuenthalten.

Eine andere Position im Ergebnisbericht sieht eine solche Abgrenzung hingegen als zweckmäßig an und konkretisiert dies für die Gruppe von Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, die älter als 30 Jahre sind. Hier seien Nutzen und medizinische Notwendigkeit nicht gegeben, es sei denn, die Möglichkeiten einer immunsuppressiven Therapie wurden ausgeschöpft und es wäre ein Spender verfügbar, der mindestens 9 von 10 identischen HLA-Antigenen (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) nach hochauflösender Typisierung aufwies.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Analog zum Ergebnisbericht der Themengruppe ist auch der Unterausschuss Methodenbewertung bei der sektorspezifischen Bewertung von Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie zu keinem einheitlichen Ergebnis gekommen.

- Die Deutsche Krankenhausgesellschaft spricht sich dafür aus, die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der schweren aplastischen Anämie als ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung weiterhin zu ermöglichen.
- Die Krankenkassen teilen diese Sichtweise nur für Kinder mit schwerer aplastischer Anämie. Erwachsene sollen hingegen von der GKV-Leistung ausgeschlossen sein. Ausgenommen von diesem Ausschluss sind erwachsene Patienten mit schwerer aplastischer Anämie, wenn die Möglichkeiten der immunsuppressiven Therapie ausgeschöpft wurden, ein Lebensalter von 30 Jahren nicht überschritten ist und ein ausreichend HLA-kompatibler Spender verfügbar ist.
- Die Patientenvertreter haben ein eigenes Votum verfasst und stellen darin fest, dass eine Nichterfordernis der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei der schweren aplastischen Anämie nicht nachgewiesen sei. Es handele sich um eine wirksame Methode, die in vielen Fällen die einzige Chance auf Heilung versprache; damit sei die medizinische Notwendigkeit gegeben. Die Bildung von Subgruppen von Patienten, für die das nicht zutrifft, wird abgelehnt.

Die Bundesärztekammer nimmt zum vorgesehenen Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

Die aplastische Anämie ist eine sehr seltene Krankheit, deren Neuerkrankungsrate in den USA und Europa mit 2 pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr angegeben wird. Die Mehrzahl der Patienten kann durch eine immunsuppressive (Kombination von Ciclosporin A und Anti-Thymozytenglobulin [ATG]) Therapie erfolgreich behandelt werden. Jedoch sind Rezidive häufig und die Blutbildung kann nicht vollständig wiederhergestellt werden, was zur Transfusionsabhängigkeit, häufigen schweren Infektionen und lebensbedrohlichen Blutungen führen kann. Hervorzuheben ist auch, dass ATG für diese Indikation keine Zulassung besitzt und daher die initiale Therapie bereits einer Off-Label-Anwendung entspricht.

Daher stellt die allogene Blutstammzelltransplantation spätestens nach Versagen der immunsuppressiven Therapie die einzige kurative Therapieform dar. Bei besonders schweren Verläufen, z. B. mit lebensbedrohlichen Infektionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, kann eine rasche Wiederherstellung der Abwehrkräfte (insbesondere Normalisierung der Granulozytenwerte) nur durch eine Transplantation erzielt werden. Dramatische Effekte mit vollständiger Heilung wurden von Kindern berichtet, die bei Diagnosestellung wegen Pneumonie-bedingten Lungenversagens bereits beatmungspflichtig waren. Entsprechende unpublizierte Einzelfallberichte bei Erwachsenen wurden der Bun-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

des ärztekammer auch durch den Sprecher der Dt. Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, Herrn Prof. Finke, Freiburg, berichtet.

Bei der Seltenheit der Erkrankung und dem tödlichen Verlauf bei Versagen der immunsuppressiven Therapie ist es – auch aus ethischen Gründen – nicht zu erwarten, dass randomisierte Studien in dieser Indikation durchgeführt werden.

Daher sind Registerdaten für die Beurteilung essentiell. Diese wurden aber nicht in die vorliegende Bewertung des G-BA mit einbezogen. Daher hat die Bundesärztekammer bei dem Leiter des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST), Herrn Prof. H. Schrezenmeier, Ulm, eine Auswertung erbeten, deren Ergebnisse dieser Stellungnahme als Anlage beigefügt sind (**Anlage**). Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass weniger als 10 Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie von passenden unverwandten Spendern (MUD) pro Jahr – hiervon bei Patienten älter als 30 Jahren ca. 3 Transplantationen pro Jahr – durchgeführt werden.

Auf Basis dieser aktuellen Zahlen des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation ist folgendes festzustellen:

1. Die auch von anderen Arbeitsgruppen berichtete kontinuierliche Verbesserung der Transplantationsergebnisse nach MUD-Transplantation (Transplantationen von passenden unverwandten Spendern) bei erworbener aplastischer Anämie lässt sich auch in den DRST-Daten eindrucksvoll belegen.
2. Betrachtet man Knochenmark als die in dieser Indikation angezeigte Stammzellquelle, welche bei HLA-identer Geschwisterspender-Transplantation den Blutstammzellen eindeutig überlegen und bei unverwandter Transplantation mindestens äquivalent ist, und beschränkt man weiterhin die Analyse auf die Zeitperiode 2003 bis 2008, besteht
 - a. kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den Spendertypen, und
 - b. es zeigen sich signifikant günstige Krankheitsverläufe, sodass ein grundsätzliches Infragestellen der Therapiemodalität MUD-Transplantation bei erworbener aplastischer Anämie nicht gerechtfertigt erscheint.
3. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der älteren Patienten ist schlechter als von jüngeren Patienten. Es gibt jedoch keinen Anhalt, dass diese altersabhängige Verschlechterung der Überlebenswahrscheinlichkeit bei MUD-Transplantationen ausgeprägter ist und die Einführung einer Altersgrenze gerade in dieser Indikation und bei diesem Spendertyp rechtfertigt.

Von Seiten der Bundesärztekammer wird auf der Grundlage der vorgelegten Daten nochmals hervorgehoben:

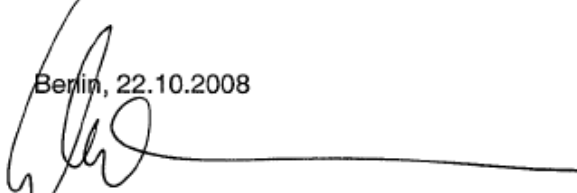
Bei unverwandter Transplantation beträgt die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 81.3 % bei Patienten bis zu 30 Jahren und 60.5% bei Patienten älter als 30 Jahre ($p=0.08$) (s. Abb.8 der Anlage). Es ist daher in keiner Weise nachvollziehbar, weshalb von Seiten der GKV festgestellt wird, dass für erwachsene Patienten die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) nicht erforderlich und daher auszuschließen sei.

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Fazit:

Die Bundesärztekammer sieht es auf Grund der vorliegenden Daten für dringend geboten, die allogene Blutstammzelltransplantation mit unverwandten Spendern im Leistungskatalog zu belassen. Für alterbezogene Ausschlüsse von der Behandlung liegt keine Evidenz vor.

Berlin, 22.10.2008



Dr. med. Regina Klakow-Franck, M.A.
Leiterin Dezernat 3 u. 4

Anlage:

Auswertung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) zu Transplantationen von passenden unverwandten Spendern (MUD) und HLA-identen Geschwisterspendern bei aplastischen Anämien für die Bundesärztekammer, Oktober 2008

Anlage zur Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 22.10.08 zu einem Beschluss des G-BA gem. § 91 Abs. 5 SGB V über die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei schwerer aplastischer Anämie

Auswertung von Überlebenszeiten bei Transplantationen von passenden unverwandten Spendern (MUD) und HLA-identen Geschwisterspendertransplantationen bei der Indikation aplastische Anämien durch das Deutsche Register für Stammzelltransplantation (DRST), Oktober 2008

Im DRST sind in der Indikation aplastische Anämien 109 Transplantationen von passenden unverwandten Spendern (MUD) – d. h. weniger als 10 Behandlungen pro Jahr ! - und 173 HLA-idente Geschwisterspendertransplantationen registriert (Stand 02.Oktober 2008). Patienten mit Fanconi-Anämie, Shwachman-Syndrom und andere Formen kongenitaler Panzytopenien wurden ausgeschlossen; ebenso ausgeschlossen sind „single lineage“-Zytopenien wie Pure Red Cell Aplasia, Blackfan-Diamond-Anämie und amegakaryozytäre Thrombozytopenie. Eingeschlossen sind allerdings Patienten mit PNH, da bei diesen häufig ein Überlappungssyndrom mit aplastischer Anämie besteht und die hämatopoietische Insuffizienz die Indikation zur Transplantation beeinflusst (n=18 bei MUD und n=17 bei HLA-id.Geschwisterspender). Es wurden nur Ersttransplantationen berücksichtigt, d.h. keine Zweittransplantationen wegen Transplantatversagen / Abstoßung.

Wesentliche Charakteristika der Patientengruppen sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

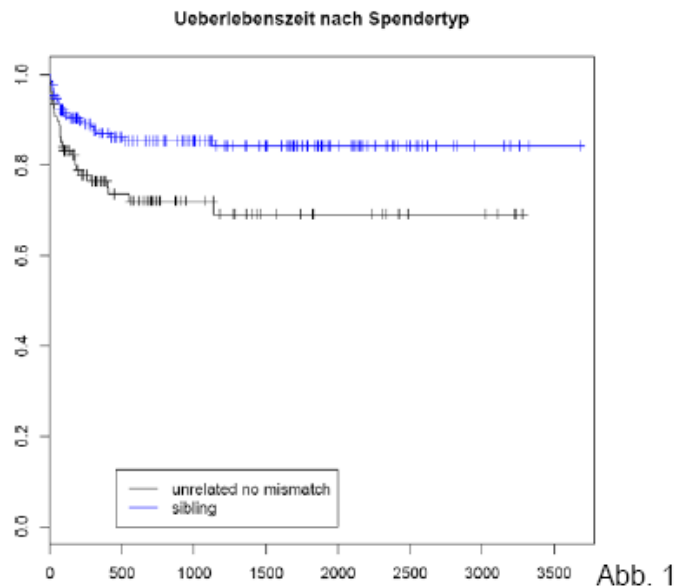
Spender	Anzahl	Geschlecht			Alter Median	Time Diag to Tx Tage (Median)	Stammzellquelle		
		f	m	u			KM	PBSC	CB
MUD	109	34	68	7	27	502	43	66	
HLA-id sib.	173	80	91	2	29	97	85	87	1

Zu betonen ist insbesondere das deutlich längere Intervall zwischen Diagnose und Transplantation bei MUD- im Vergleich zu HLA-identen Geschwisterspender-Transplantationen, welches die unterschiedlichen Vortherapien reflektiert.

Ergebnisse:

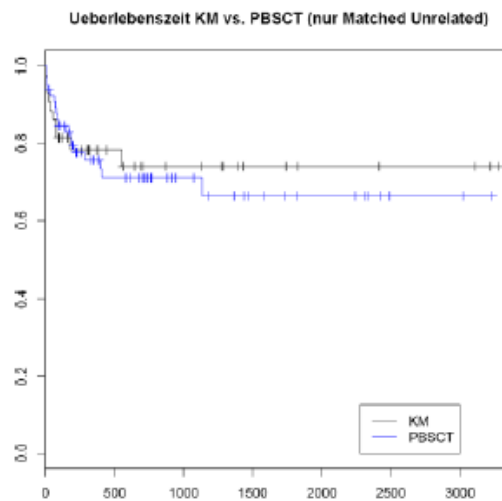
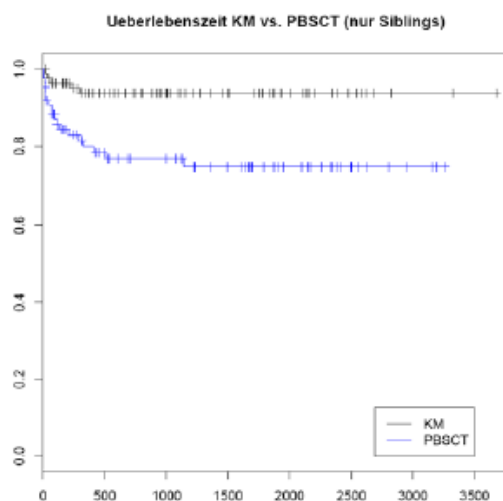
Spendertyp:

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten, stratifiziert nach dem Spendertyp, sind in Abb.1 dargestellt. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen HLA-identer Geschwisterspender-Transplantation und MUD-Transplantation (2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 85.5% vs. 72.1%; $p < 0.01$).



Stammzellquelle:

Es besteht eine erhebliche Abhängigkeit der Ergebnisse von der Stammzellquelle. Bei Geschwisterspender-Transplantation ist das Überleben nach Knochenmarktransplantation signifikant besser als nach Blutstammzelltransplantationen (PBSCT) (2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit mit 95%-Konfidenzintervall: KM: 93.7% [88.6-99.2%] vs. PBSC 76.8% [67.8-87.0%]; $p < 0.01$). Dagegen findet sich bei MUD-Transplantationen kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Stammzellquelle (KM: 73.9% [60.7-90.0%] vs. PBSC: 71.1% [60.2-84%]; $p = 0.78$) (Abb.2 und Abb.3)



Jahr der Transplantation:

Durch die zunehmende Nutzung von Blutstammzellen haben sich im Zeitverlauf die Ergebnisse der HLA-identen Geschwistertransplantation tendenziell verschlechtert (Vergleich der

Zeitabschnitt 1998 bis 2002 vs. 2003 bis 2008)($p=0.17$)(Abb.4). Dagegen besteht bei MUD-Transplantation im Zeitabschnitt 2003 bis 2008 ein Trend zu höherer Überlebenswahrscheinlichkeit als nach Transplantation 1998 bis 2002 ($p=0.2$)(Abb.5).

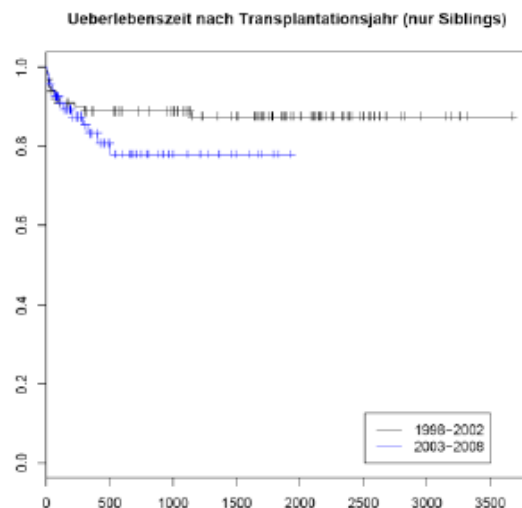


Abb. 4

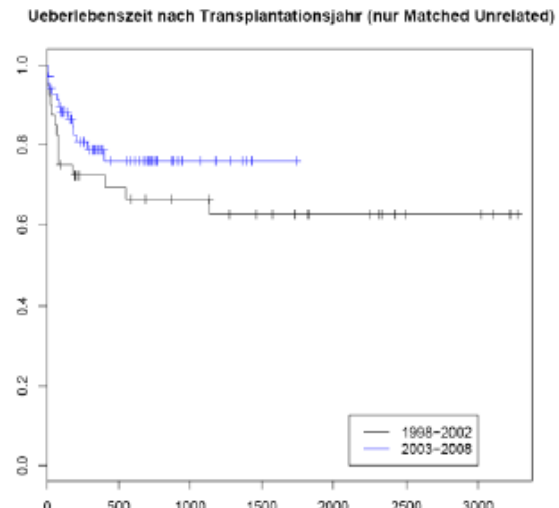


Abb. 5

Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach MUD- und HLA-identer Geschwisterspender-Transplantation in der Periode 2003-2008 unter Berücksichtigung der Stammzellquelle:

Berücksichtigt man die Bedeutung der Stammzellquelle und des Transplantationsjahres und betrachtet nur die Ergebnisse der *Knochenmark*transplantationen in den Jahren 2003 bis 2008, resultieren für HLA-idente Geschwisterspender und MUD-Transplantationen Überlebenswahrscheinlichkeiten von jeweils $>90\%$! Die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach KMT von MUD 92.0% [82.0-100%] und nach KMT von HLA-identen Geschwisterspendern 96.4% [89.8-100%]; $p=0.48$). (Abb.6). Nach PBSC-Transplantation ist die Überlebenswahrscheinlichkeit schlechter als nach KMT, aber ohne signifikanten Unterschied zwischen MUD und HLA-identen Geschwistertransplantationen (Abb.6).

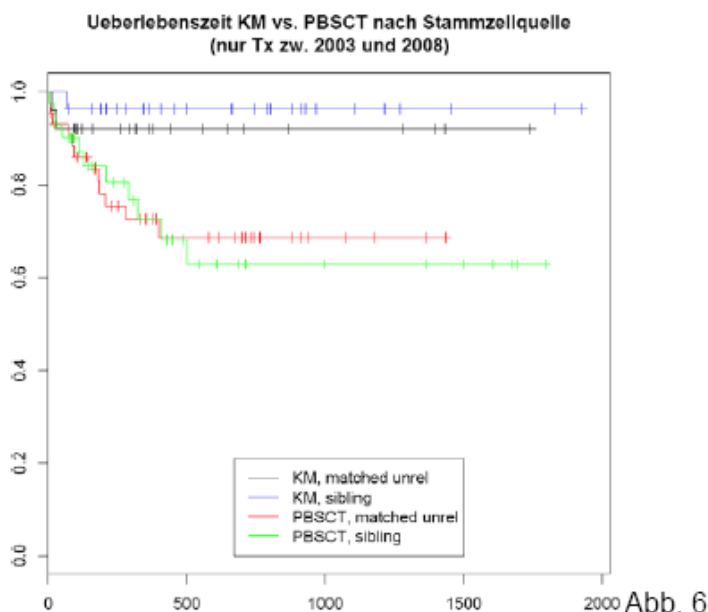


Abb. 6

Intervall Diagnose – Therapie:

Ein kürzeres Intervall zwischen Diagnose und Transplantation ist bei HLA-identer Geschwistertransplantation mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit 90.6%; 73.9%, 79.1%; bei 0-180 Tagen, 181-360 Tagen und > 360 Tagen; $p=0.06$). Bei MUD-Transplantation besteht jedoch kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von dem Intervall (68.2%, 72.4% und 73.0% bei 0 – 180 Tage, 180 – 360 Tage und > 360 Tagen; $p = \text{ns}$).

Alter:

Bei beiden Spendertypen (HLA-identer Geschwisterspender und MUD) ist die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten > 30 Jahre schlechter. Bei HLA-identer Geschwisterspendertransplantation beträgt die 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten unter bis zu 20 Jahren 94.1% und bei Patienten über 30 Jahre 75.1% ($p<0.01$)(Abb.7). Bei MUD beträgt die 2-Jahreswahrscheinlichkeit 81.3% bei Patienten bis zu 30 Jahren und 60.5% bei Patienten älter als 30 Jahre ($p=0.08$) (Abb.8).

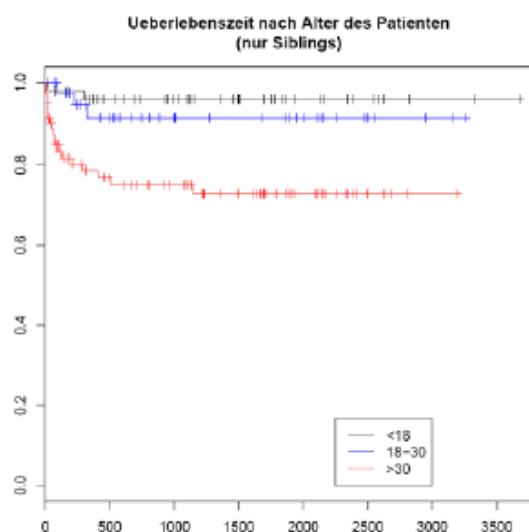


Abb. 7

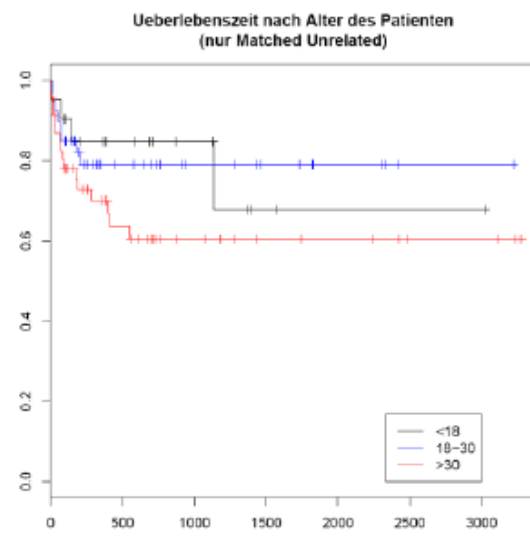


Abb. 8