

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht- verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen

Vom 20. Dezember 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
1.1 Gesetzliche Grundlage.....	2
1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1 Behandlungsmethode <i>allogene Stammzelltransplantation mit nicht- verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom</i>	3
2.2 Begründung für den Verbleib der Methode als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung	4
2.3 Weiterer Forschungsbedarf	5
2.4 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V.....	5
3. Verfahrensablauf	6
3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	6
3.2 Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V.....	7
4. Bürokratiekosten	7
5. Fazit.....	8

1. Rechtsgrundlage

1.1 Gesetzliche Grundlage

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.

Die Überprüfung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom gemäß § 137c Abs. 1 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. Mit Datum vom 13.03.2008 hatte der G-BA die weiteren indikationsbezogenen Beratungen (mit Ausnahme der Indikationen Schwere Aplastische Anämie und Weichteilsarkome) für Kinder (Kinder und Jugendliche bis zum Alter von 17 Jahren) eingestellt. Das Beratungsverfahren bezieht sich daher nur auf Erwachsene (allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen).

1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Im Verlauf der Beratungen, am 01.04.2009, ist die Neufassung der Verfahrensordnung (Beschluss vom 18.12.2008, geändert am 19.03.2009, in Kraft getreten am 01.04.2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage)) mit einer Neustrukturierung in Kraft getreten. Die Verweise in dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren. Nach der Neufassung der VerfO erfolgte und in Kraft getretene Änderungsbeschlüsse der VerfO wurden berücksichtigt.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Behandlungsmethode *allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom*

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

Das Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen ist eine seltene, lebensbedrohliche Erkrankung des lymphatischen Systems. Das Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. schätzen für die deutsche Bevölkerung, dass jährlich ca. 2000 Menschen erkranken. Betroffen sind insbesondere Menschen im dritten Lebensjahrzehnt; aber auch jenseits des 50. Lebensjahres ist ein Häufigkeitsgipfel zu verzeichnen. Wenn immer möglich, ist das Behandlungsziel die Kuration bzw. eine lang anhaltende Remission. Die Prognose der Hodgkin Lymphome ist abhängig von der Zugehörigkeit zur Subentität, vom Stadium der Ausbreitung und Vorhandensein von sogenannten B-Symptomen zum Diagnosezeitpunkt. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tode.

Etablierte Standards in der Primärtherapie sind Bestrahlung und Chemotherapie. Bei frühen Stadien werden Bestrahlung und Chemotherapie in der Regel kombiniert, in fortgeschrittenen Stadien kommt einer intensivierten Chemotherapie die entscheidende Bedeutung zu. Bei Spätrezidiven, insbesondere in frühen Stadien, können diese Maßnahmen auch in der Zweitlinientherapie ausreichend sein. Bei primär refraktären oder rezidierten Hodgkin-Lymphomen ist aber in der Regel eine Zweitlinienchemotherapie mit nachfolgender Hochdosis-therapie und autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation ein weiteres Rezidiv erleiden, haben oftmals eine sehr ungünstige Prognose, so dass bei ihnen die Möglichkeit einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation zur Kuration in Betracht gezogen werden sollte.

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

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

Als eine Grundlage der Nutzenbewertung lag ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor. Untersucht werden sollte ursprünglich der Nutzen verschiedener Formen der myeloablativen bzw. dosisreduzierten allogenen Stammzelltransplantation (mit verwandtem oder nicht-verwandtem Spender) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie, zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und zur allogenen Transplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern. Das IQWiG konnte jedoch nur zu einer dieser Fragestellungen, nämlich zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht-verwandtem Spender, Studien identifizieren: Insgesamt wurden 8 Studien, in denen 454 Patientinnen und Patienten untersucht wurden, in die Bewertung einbezogen. Aus den eben genannten Studien konnte das IQWiG weder einen Beleg für noch einen Hinweis auf einen zusätzlichen Nutzen oder einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Transplantation mit einem verwandten Spender ableiten.

Allerdings ließen Studien, die nicht nach Spendertypen ausgewertet wurden, erkennen, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur alleinigen chemo- und/oder strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten und Patientinnen mit umfangreich vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom das Gesamtüberleben deutlich verbesserte. Daher kommt das IQWiG zu der Bewertung, dass es unter Einbeziehung der Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studien zusammenfassend gerechtfertigt erscheint, Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem oder therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom bei Fehlen von Therapiealternativen eine potenziell kurative Therapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation – auch mit nicht-verwandtem Spender – anzubieten. Zusätzlich zur Nutzenbewertung des IQWiG-Berichts flossen zwei retrospektive Registeranalysen in die Entscheidungsfindung ein, deren Analysen Anhaltspunkte für wichtige prognostische Faktoren zur Auswahl potenziell geeigneter Patientinnen und Patienten für die allogene Stammzelltransplantation aufzeigen konnten: ihre Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit rezidiviertem Hodgkin-Lymphom und günstiger Prognosefaktorkonstellation nach dosisreduzierter allogener SZT Langzeitüberlebensraten erreichen, die deutlich höher sind als die, die bislang für Patienten ohne allogene SZT beschrieben wurden. Deshalb sollte diesen Patienten beim Fehlen anerkannter Therapieoptionen eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation empfohlen werden unabhängig davon, ob sie einen verwandten Spender oder bei Fehlen eines ausreichend HLA-kompatiblen Familienspenders einen gut HLA-kompatiblen („well matched“) nicht-verwandten Spender haben.

Das Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen stellt eine seltene Erkrankung dar. Für einzelne histologische Subgruppen gilt dies im Besonderen. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ergibt sich die Notwendigkeit der Anwendung diverser, stadienadaptierter Behandlungsprotokolle unter Einschluss verschiedener Therapieoptionen.

Trotz der großen Verbesserungen der Überlebenschancen von Patienten mit Hodgkin-Lymphom durch medikamentöse Therapie, Strahlentherapie und Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation stellt für einen Teil der Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium die allogene Stammzelltransplantation wahrscheinlich die einzige Therapieoption mit einem kurativen Potenzial dar.

Die ESMO (European Society for Medical Oncology) stellt fest, dass keine Standardbehandlung für Patienten und Patientinnen existiert, die nach Hochdosis-Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv erleiden. Eine Therapieentscheidung habe in solchen Fällen individuell zu erfolgen. Die europäische Fachgesellschaft EBMT schreibt der allogenen Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit Hodgkin-Lymphom und chemosensitivem Rezidiv im Remissionsstatus \geq CR2 die Bedeutung als klinische Option („*Clinical option*“) und bei refraktärem Status eines Hodgkin-Lymphoms als „*developmental*“, d. h. „in Entwicklung befindlich“ zu. Die ESMO und die deutsche Fachge-

sellschaft DGHO sehen in einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation eine Therapieoption für chemosensitive Patienten und Patientinnen in guter gesundheitlicher Verfassung in der Rezidivsituation. Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSg) empfiehlt, eine dosisreduzierte allogene Stammzelltransplantation für „sorgfältig ausgewählte, junge, chemosensitive Patienten“ mit rezidiviertem Hodgkin-Lymphom in Betracht zu ziehen.

Bei der Bewertung sektorspezifischer Aspekte zeigt sich, dass die Schwere der Erkrankung sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer Stammzelltransplantation ergeben, bedingen, dass diese Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erfolgt.

In Bezug auf die Bewertung der Wirtschaftlichkeit lagen dem Gemeinsamen Bundesausschuss keine entsprechenden, auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Evaluationen vor. In der Gesamtschau musste daher auf eine dezidierte Bewertung der Wirtschaftlichkeit verzichtet werden.

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

2.3 Weiterer Forschungsbedarf

Es besteht noch erheblicher Forschungsbedarf zur Weiterentwicklung der Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom mit allogener Stammzelltransplantation. Um eine optimale Behandlungsqualität zu gewährleisten und einen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zur weiteren Verbesserung der Therapie des Hodgkin-Lymphoms zu ermöglichen, wird empfohlen, Patientinnen und Patienten die Teilnahme an rekrutierenden, in der Regel multizentrischen Studien deutscher oder europäischer Studiengruppen vorzuschlagen, soweit sie die jeweiligen Einschlusskriterien erfüllen. Der Gemeinsame Bundesausschuss empfiehlt außerdem, die Behandlungsergebnisse für Registerauswertungen zur Verfügung zu stellen. Wenn immer möglich sollte die Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit Hodgkin-Lymphom deshalb unter Teilnahme an klinischen Studien durchgeführt werden. Dadurch wird ein besserer Patientenschutz gewährleistet und es wird unter strukturierten Bedingungen ein wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn möglich.

2.4 Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V

Von den nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V stellungnahmeberechtigten Organisationen (siehe Kap. 3.2) ist eine Stellungnahme der Bundesärztekammer (BÄK) eingegangen.

Die BÄK nimmt in ihrer Stellungnahme wie folgt Stellung: „Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschlussentwurf und hat keine Änderungshinweise.“ Dementsprechend resultiert aus der Stellungnahme der BÄK kein Anpassungsbedarf.

Da die BÄK auf ihr Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet hat und die Stellungnahme der BÄK keine umsetzbaren Änderungsvorschläge umfasst, konnte von der Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens gemäß Kapitel 1 § 12 Abs. 2 VerfO ausnahmsweise abgesehen werden.

3. Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
29.04.2004		Antrag des VdAK / AEV
17.08.2004	Plenum (gem. § 91 Abs. 7 SGB V a.F.)	Antragsannahme und Beauftragung des UA / AG
17.08.2004	UA MB (stationär)	Beschluss zur Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung
12.10.2004	UA MB (stationär)	Fertigstellung des Fragenkatalogs
11.11.2004		Veröffentlichung der Ankündigung der Bewertung im BAnz Nr. 2004/214, Seite 22729 / Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
31.12.2004		Fristende des Stellungnahmeverfahrens
15.03.2005	Plenum	Beauftragung des IQWiG
08.11.2005	TG SZT	Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung bzgl. der Indikationen
22.11.2005	UA MB (stationär)	Beschluss zur Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung
02.08.2010		Abschlussbericht des IQWiG (Erratum zum Abschlussbericht am 04.04.2011)
07.04.2011	UA MB (sektorenübergreifend) ²	Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussberichts
10.02.2012	AG SZT	Fertigstellung der sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen u. Notwendigkeit inkl. Auswertung der Stellungnahmen
10.02.2012	AG SZT	Fertigstellung der sektorspezifischen Bewertung von Notwendigkeit u. Wirtschaftlichkeit sowie Gesamtbewertung
11.06.2012	AG SZT	Fertigstellung des Beschlussentwurfs und des Entwurfs der tragenden Gründe sowie Erstellung der ZD
26.07.2012	UA MB	Zustimmung zur ZD, zum Beschlussentwurf und Entwurf der Tragenden Gründe sowie Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V
02.08.2012		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V
31.08.2012		Stellungnahme der BÄK
31.08.2012		Fristende des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens
18.10.2012	AG SZT	Auswertung der Stellungnahme
29.11.2012	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen, abschließende Beratung des Beschlussentwurfs u. der tragenden Gründe sowie der ZD
20.12.2012	Plenum	Beschlussfassung
22.02.2013		Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V: Nicht-Beanstandung
06.03.2013		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
07.03.2013		Inkrafttreten des Beschlusses u. der Richtlinienänderung

² 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.

4. Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V

Die gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 und Abs. 5a sowie § 92 Abs. 7d SGB V wurden in Verbindung mit dem 3. Abschnitt 1. Kapitel der VerfO durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die eingeleiteten Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen Stellungnahmen.

Tabelle zu eingeleiteten Stellungnahmeverfahren und eingegangene Stellungnahmen

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Einleitung des SN-Verfahrens	Fristende	Eingang der Stellungnahme	
§ 91 Abs. 5	BÄK			31.08.2012	
§ 91 Abs. 5a	BfDI	02.08.2012	31.08.2012	Keine SN (Verzicht am 29.08.2012)	
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 1. Halbsatz	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften				
	AWMF				
		Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	02.08.2012	31.08.2012	Keine SN
		Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik (DGI)			Keine SN
		Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)			Keine SN
		Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)			Keine SN
		Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)			Keine SN
		Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)			Keine SN
		Non AWMF-Fachgesellschaften			<i>[keine Fachgesellschaften einschlägig]</i>

5. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerfO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

6. Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass aufgrund der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Aspekte der medizinischen Notwendigkeit Hinweise existieren, die eine Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach Ausschöpfung der im konkreten Fall in Frage kommenden Optionen der Standardtherapie rechtfertigen. Die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten und Patientinnen mit Hodgkin-Lymphom bleibt deshalb als Therapieoption für GKV-Versicherte erhalten. Bei der Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Entscheidungsfindung zur Behandlung ist eine Bezugnahme auf die aktuelle Datenlage geboten und über die Risiken und Behandlungsalternativen aufzuklären.

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

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

Berlin, den 20. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken