



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen

Abschlussbericht

**Beratungsverfahren
gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)**

6. März 2013

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Rechtsgrundlage.....	1
A-1.1	Gesetzliche Grundlage	1
A-1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	2
A-2.1	Behandlungsmethode <i>allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Sender beim Hodgkin-Lymphom</i>	2
A-2.2	Begründung für den Verbleib der Methode als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.....	3
A-2.3	Weiterer Forschungsbedarf	5
A-2.4	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V	5
A-3	Verfahrensablauf.....	6
A-3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	6
A-3.2	Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V.....	7
A-4	Bürokratiekosten	7
A-5	Fazit	8
A-6	Beschluss.....	9
A-7	Anhang	10
A-7.1	Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V	10
A-7.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	18
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	19
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	19
B-2	Medizinische Grundlagen.....	20
B-2.1	Definition und Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms	20
B-2.2	Stadieneinteilung und Risikogruppen.....	21
B-2.3	Therapeutisches Vorgehen und Heilungschancen	23
B-2.3.1	Initialtherapie.....	24
B-2.3.2	Therapie des rezidierten oder therapieresistenten Hodgkin-Lymphoms	25
B-2.4	Allogene Stammzelltransplantation.....	27
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	29
B-3.1	Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht).....	29

B-3.2	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichts	37
B-3.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung.....	38
B-3.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen	43
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	44
B-4.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	44
B-4.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	44
B-4.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	44
B-4.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	45
B-5	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	46
B-6	Anhang	49
B-6.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	49
B-6.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger.....	49
B-6.1.2	Fragenkatalog zur Stellungnahme.....	50
B-6.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen nach der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	54
B-6.2	Beauftragung und Abschlussbericht des IQWiG	61
B-6.2.1	IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation	61
B-6.2.2	Abschlussbericht des IQWiG „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“	63
B-6.2.3	Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussbericht „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“.....	63
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	65
C-1	Einleitung	65
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext....	65
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.....	65
D	Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung	66
D-1	Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V	66
D-2	Würdigung der Stellungnahmen.....	67

D-3	Mündliche Stellungnahme nach 1. Kap. § 12 VerfO	67
D-4	Anhang	68
D-4.1	Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 31.08.2012.....	68
E	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	70
F	Bürokratiekostenermittlung	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (Zytostatika)
ADHO	Arbeitsgemeinschaft leitender Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus
AEV	Arbeiter-Ersatzkassen Verband
AG	Arbeitsgruppe
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazon und Prednison
BfDI	Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Ca.	circa
CIBMTR	Centre for international Blood and Marrow transplant research
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
Cm	Zentimeter
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DAG-KBT	Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DRST	Deutsches Register für Stammzellentransplantation
EBMT	European Bone and Marrow Transplantation Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHSG	German Hodgkin Lymphoma Study Group
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvHL	Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekt
H	Stunde
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Humane Leukozytenantigene
i.d.F.	In der Fassung
i.d.R.	In der Regel
IF	Involved field
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

JAC	Joint Accreditation Committee
LDH	Laktat-Dehydrogenase
mm	Millimeter
N	Anzahl
NHL	Non-Hdgkin-Lymphom
Nr.	Nummer
OS	Gesamtüberleben
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
RCC	Metastasiertes Nierenzellkarzinom
s. Anhang	Siehe Anhang
SGB V	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch
SLE	Systemsklerose
SN	Stellungnahme
SZT	Stammzelltransplantation
TNM	Tumor-Node-Metastasis Staging System (UICC)
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
USA	United States of America
VdAK	Verband der Angestellten Krankenkassen
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	World Health Organization
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

A-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).

A-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.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Behandlungsmethode *allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Sender 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 sie 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.

A-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, und zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und zur allogenen Transplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern. Das IQWiG konnte jedoch nur zu einer dieser Fragestellungen, d. h. 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 ebengenannten Studien konnte das IQWiG weder ein Beleg für noch ein 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 potentiell 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 europäischen Fachgesellschaften EBMT schreibt der allogenen Stammzelltransplantation beim 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 Fachgesellschaft 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.

A-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 Ein- und Ausschlusskriterien 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.

A-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 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.

A-3 Verfahrensablauf

A-3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
29.04.2004		Antrag des VdAK / AEV
17.08.2004	Plenum (G-BA gem. § 91 Abs. 7 SGB V)	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
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 Beschlusssentwurfs und des Entwurfs der tragenden Gründe sowie Erstellung der ZD
26.07.2012	UA MB	Zustimmung zur ZD, zum Beschlusssentwurf 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 Beschlusssentwurfs 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.

A-3.2 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)
	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften			
	AWMF			
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 1. Halbsatz	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>

A-4 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.

A-5 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.

A-6 Beschluss

Der folgende Beschluss wurde veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 06.03.2013 B6) am 6. März 2013:

Beschluss

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

Vom 20. Dezember 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2012 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 [BAnz 2006, S. 4 466], zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 [BAnz AT 08.11.2012 B3], wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage I „Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind“ wird nach Nummer 4.2 die folgende Nummer 4.3 angefügt:
 - „4.3 Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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




Berlin, den 20. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Antrag zur Überprüfung nach § 137c SGB V

	<small>Verband der Angestellten- Krankenkassen e. V.</small>		<small>AEV - Arbeiter- Ersatzkassen- Verband e. V.</small>	
<p>Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/ Leistungen</p>				
<p><u>VdAK / AEV</u> • 53719 Siegburg</p>				
<p>An den Stellvertretenden Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses Herrn Prof. Dr. M.-J. Polonius Postfach 1763 53707 Siegburg</p>			<p>Frankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: (0 22 41) 1 08-0</p> <p>Ihr Ansprechpartner: Dr. med. Axel Meessen</p> <p>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</p> <p>29.04.2004</p>	

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-myeloablative 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-myeloablative 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

A-7.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 106, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 22. Februar 2013

AZ 213 - 21432 - 34

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 20. Dezember 2012

**hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom
bei Erwachsenen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 20. Dezember 2012 über eine Änderung
der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Teil B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt (s. Anhang).

Das - mit Beschluss vom 15.03.2005 beauftragte - IQWiG erstellte den Abschlussbericht „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“ vom 02.08.2010 (s. Anhang). Der Unterausschusses Methodenbewertung stellte am 07.04.2011 fest, dass der IQWiG-Abschlussbericht formal abgenommen und als eine Grundlage für die weiteren Beratungen herangezogen wird (Näheres s. Anhang).

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichts dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen werden in diesem Berichtsteil erläutert und 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 wird ebenfalls in diesem Berichtsteil dargestellt.

B-2 Medizinische Grundlagen³

B-2.1 Definition und Epidemiologie des Hodgkin-Lymphoms

Das Hodgkin-Lymphom (HL) – auch als Morbus Hodgkin oder als Lymphogranulomatose bezeichnet – ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. In den meisten Fällen *leitet sich* die neoplastische Zelle des HL *von einer B-Zelle ab*. Es weist eine einzigartige zelluläre Zusammensetzung mit einer Minderheit spezieller neoplastischer Zellen (sogenannter Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen) und einem inflammatorischen Begleitbild auf. Das klinische Erscheinungsbild und die Reaktion auf die verschiedenen Therapien unterscheiden sich deutlich von denen der sogenannten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Demzufolge wird das HL von anderen B-Zell-Neoplasien unterschieden und als eine spezielle Kategorie in der Klassifikation der Lymphome angeführt.

Gemäß der WHO-Klassifikation wird das HL in 2 Subentitäten unterteilt – das noduläre lymphozytenprädominante HL und das klassische HL. Sie unterscheiden sich im Hinblick auf molekulargenetische, immunhistochemische und morphologische Eigenschaften. Das klassische HL wird darüber hinaus einer weiteren Unterteilung unterzogen. Es umfasst die Subtypen des lymphozytenreichen klassischen HL, die noduläre Sklerose, den Mischtyp sowie das lymphozytenarme klassische HL. Ihre Differenzierung innerhalb des klassischen HL ist jedoch nicht von therapeutischer Relevanz. Mit einem Anteil von ca. 95 % ist das klassische HL die dominierende Subentität des HL.

Die Inzidenz dieser malignen Erkrankung liegt in Europa und den USA bei 2 bis 3 Personen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. 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, *davon ca. 180 Kinder*. Betroffen sind insbesondere Menschen im dritten Lebensjahrzehnt. Ein weiterer Häufigkeitsgipfel ist jenseits des 50. Lebensjahres zu verzeichnen. Im Geschlechterverhältnis erkranken Männer häufiger als Frauen (1,4:1).

Die Ätiologie des HL ist bis heute ungeklärt. Es existieren Hinweise darauf, dass infektiöse Erreger zur Pathogenese des HL beitragen können. Dem Epstein-Barr-Virus wird vor allem beim klassischen HL Bedeutung beigemessen. Dessen Genom wird in Industrienationen in den Tumorzellen von ca. 50 % der Erkrankten nachgewiesen. Dennoch kommen auch andere Faktoren in Betracht. Derzeit werden neben einer infektiösen Genese Fehlsteuerungen des Immunsystems und genetische sowie Umwelteinflüsse diskutiert.

³ Übernommen aus dem IQWiG-Bericht (Kapitel 1 – Hintergrund). *Überarbeitungen der Arbeitsgruppe sind kursiv gekennzeichnet.*

Ergänzung der AG Stammzelltransplantation:

Symptome

In der Regel manifestiert sich die Erkrankung nur durch schmerzlose Lymphknotenschwellungen, am häufigsten zervikal und mediastinal, die miteinander verbackene, derbe Pakete bilden und Nachbarstrukturen verdrängen oder komprimieren können wie z. B. die Trachea, Bronchien oder Gefäße. Seltener sind Milz und Leber vergrößert. Beteiligungen extranodaler Strukturen können zu Tumoren, Ergüssen, Schmerzen oder Funktionseinschränkungen verschiedener Organe und Gewebe führen. Daneben können Allgemeinsymptome [...] der B-Kategorie (Gewichtsverlust, Fieber und / oder Nachtschweiß) oder Mattigkeit, Juckreiz, Blässe sowie paraneoplastische Syndrome, vorwiegend Autoimmunphänomene wie ein nephrotisches Syndrom oder eine (Immun-)Thrombozytopenie, auftreten⁴

B-2.2 Stadieneinteilung und Risikogruppen

Um den Betroffenen eine adäquate Therapie zukommen zu lassen, ist eine umfassende Diagnostik notwendig, auf deren Basis die Ausbreitung der Erkrankung und damit das klinische Stadium ermittelt werden kann. International allgemein anerkannt ist für maligne Lymphome die Stadieneinteilung nach Ann Arbor von 1971, die 1989 einige Modifikationen erfahren hat, die die Bedeutung zusätzlicher prognostischer sowie diagnostischer Kriterien hervorheben. Im Hinblick auf die Lokalisation und Ausbreitung der Lymphome unterscheidet diese Klassifikation 4 verschiedene Stadien (Tabelle 1).

Als Lymphknotenregion werden mehrere benachbarte Lymphknoten verstanden sowie solche, die dieselben Bereiche drainieren. Des Weiteren umfasst das lymphatische System die Milz, den Thymus, den Waldeyer-Rachenring, den Appendix vermiformis sowie die Peyer-Plaques des Dünndarms. Ein disseminierter Befall kann sich beispielsweise in einer Infiltration der Lunge, der Leber oder des Knochenmarks äußern. Die auf Basis der befallenen Regionen bzw. Organe oder Gewebe ermittelten Stadien erhalten den Zusatz B, wenn Allgemeinsymptome in Form von ungeklärtem Gewichtsverlust und / oder ungeklärtem Fieber und / oder Nachtschweiß vorliegen. Leiden die Betroffenen nicht unter einem oder mehreren dieser Symptome, werden die Stadien mit dem Zusatz A versehen.

⁴ AWMF: Interdisziplinäre Leitlinie Hodgkin-Lymphom;
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012_S1_Hodgkin-Lymphom_10-2007_12-2012.pdf

Tabelle 1: Ann-Arbor-Klassifikation (Tabelle 1 aus IQWiG-Abschlussbericht)

Stadium	Befall
I	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder ▪ Befall eines einzigen extralymphatischen Organs oder Gewebes (I_E)
II	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II) oder ▪ Lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gewebe und Befall von einer oder mehreren Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells (II_E)
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III), der ebenfalls begleitet sein kann von lokalisiertem Befall extralymphatischer Organe oder extralymphatisches Gewebes (III _E) oder Milzbefall (III _S) oder beidem (III _{ES})
IV	Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben, mit oder ohne assoziierte Lymphknotenvergrößerung
Unterteilung der Stadien in A- und B-Kategorien:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ A: ohne Allgemeinsymptome ▪ B: mit Allgemeinsymptomen 	
Definition der Allgemeinsymptome:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ungeklärter Gewichtsverlust von > 10 % des Körpergewichts in den vergangenen 6 Monaten und / oder ▪ Ungeklärtes Fieber > 38 °C und / oder ▪ Nachtschweiß 	
E: extranodal, S: Spleen (Milz)	

Das Standardverfahren für eine histologische Diagnose des HL ist eine Lymphknotenbiopsie. Bei der Ermittlung des Erkrankungsgrades und bei der Stadieneinteilung finden als Untersuchungsverfahren in der Regel die Labordiagnostik, die Sonografie, die Computertomografie, die Knochenmarkpunktion und -biopsie sowie die Skelettszintigrafie Anwendung. Eine pathologisch-anatomische Stadieneinteilung auf Basis einer Laparotomie mit Splenektomie wird nicht mehr standardisiert empfohlen.

Neben dem diagnostizierten Ausbreitungsmuster des HL und der prognostischen Relevanz der B-Symptome sind des Weiteren 4 Risikofaktoren therapie relevant, da sie insbesondere in den Stadien I und II einen ungünstigen Verlauf prognostizieren. In Kombination mit der Stadieneinteilung werden Patienten anhand dieser Risikofaktoren heutzutage 3 verschiedenen Risikogruppen zugeteilt, in denen unterschiedliche Therapieverfahren Anwendung finden. Risikofaktoren und -gruppen, wie sie die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) definiert, sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Risikogruppen beim Hodgkin-Lymphom gemäß GHSG (Tabelle 2 aus IQWiG-Abschlussbericht)

Therapiegruppen	
Günstiges Frühstadium	Stadien I–II ohne Risikofaktoren
Ungünstiges Frühstadium (intermediäres Stadium)	Stadien I–II mit einem oder mehreren Risikofaktoren (Stadium IIB mit c/d, aber ohne a/b)
Fortgeschrittenes Stadium	Stadium IIB mit a/b, Stadium III–IV
Risikofaktoren	
a	Großer mediastinaler Tumor ($\geq 1/3$ des Thoraxdurchmessers)
b	Extranodaler Befall
c	Erhöhte BSG (≥ 50 mm/h ohne oder ≥ 30 mm/h mit B-Symptomen)
d	≥ 3 betroffene Lymphknotenregionen
BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, h: Stunde	

Für das fortgeschrittene Stadium wurden zudem 7 Faktoren ermittelt, deren kumulativer Score eine negative prognostische Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf beigemessen wird. Sie sind im Internationalen Prognoseindex vereinigt und umfassen (1) Alter > 45 Jahre, (2) männliches Geschlecht, (3) Stadium IV, (4) Anämie (Hämoglobinwert $< 10,5$ g/dl), (5) Serumalbumin < 4 g/dl, (6) Leukozytose von $> 15\,000/\text{mm}^3$ und (7) Lymphopenie von $< 600/\text{mm}^3$ oder von $< 8\%$ der Leukozyten.

B-2.3 Therapeutisches Vorgehen und Heilungschancen

In Deutschland führt die GHSG seit 30 Jahren Therapiestudien durch. Im Folgenden wird primär Bezug auf die therapeutischen Empfehlungen dieser Studiengruppe genommen. Sie entsprechen im Wesentlichen den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO). Auch die Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen in nationalen Leitlinien anderer Länder sowie des National Cancer Institute in den USA ähneln denen der GHSG.

B-2.3.1 Initialtherapie

Erfahrungen der GHSG zufolge werden 45 % der Patienten im Frühstadium diagnostiziert. Für diese Personen sieht die GHSG als Standardtherapie eine Kombination aus Chemo- und Radiotherapie vor, deren Dosierung sich in Abhängigkeit vom Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein eines oder mehrerer Risikofaktoren unterscheidet. Im günstigen Frühstadium werden heute 2 Chemotherapiezyklen mit dem ABVD-Schema⁵ und eine Bestrahlung direkt befallener Regionen („involved field“ [IF]) kombiniert. Die Standardtherapie des ungünstigen Frühstadiums sieht 4 Chemotherapiezyklen mit dem ABVD-Schema und eine anschließende IF-Bestrahlung vor. Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und bei denen das HL im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, werden mit 8 Chemotherapiezyklen des eskalierten BEACOPP-Schemas⁶ behandelt – auf europäischer Ebene alternativ mit 8 Chemotherapiezyklen des ABVD-Schemas. Bei älteren Patienten empfiehlt die GHSG unter Voraussetzung eines adäquaten Allgemeinzustandes eine ABVD-Chemotherapie. Eine ergänzende Radiotherapie für initiale Bulk- oder Resttumoren wird von der GHSG nicht generell empfohlen. Aktuelle Empfehlungen der ESMO folgend sollten Resttumoren, die größer als 1,5 cm sind, eine zusätzliche Radiotherapie erhalten.

Ergänzende Anmerkung der AG Stammzelltransplantation:

Die GHSG hat im Rahmen der HD15-Studie Untersuchungen zum Stellenwert der PET bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine ergänzende Bestrahlung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass Patienten der Hochrisikogruppe, die nach 8 Zyklen des eskalierten BEACOPP-Schemas noch Restgewebe mit einem Durchmesser von mindestens 2,5 cm aufweisen, eine PET-Untersuchung erhalten sollten.⁷ Nur bei positivem Ausfall der PET ist eine konsolidierende Bestrahlung angezeigt. Bei allen anderen Patienten kann den Studienergebnissen zufolge auf eine Bestrahlung verzichtet werden, ohne dass das Rezidivrisiko ansteigt. Auch die ESMO verweist in ihren aktuellen Empfehlungen auf diese Studienergebnisse.⁸

Für die gering verbreitete Subentität des nodulären lymphozytenprädominanten HL existiert keine gesonderte Therapiestrategie. Die Mehrzahl (ca. 70 % bis 80 %) der an dieser Form erkrankten Personen wird im lokalisierten Stadium IA diagnostiziert und weist nur einen oder wenige maligne Lymphknoten – zumeist in der Halsregion – auf. Als Behandlungsmethode reicht der GHSG zufolge aufgrund der sehr guten Prognose eine alleinige Radiotherapie aus. Bei Patienten mit einer stärkeren Ausbreitung kommen die gleichen therapeutischen Verfahren zum Einsatz wie beim klassischen HL.

⁵ Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin.

⁶ Chemotherapieschema bestehend aus den Zytostatika Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison.

⁷ Engert A, Kobe C, Markova J et al. Assessment of residual bulky tumor using FDG-PET in patients with advanced stage hodgkin lymphoma after completion of chemotherapy: Final report of the GSHG HD15 Trial. *ASH annual Meeting Abstracts* 116: 764, 2010;.

⁸ Eichenauer A, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO CLinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 22 (supplement 6): vi55-vi58, 2011.

Die Überlebenschancen sind aufgrund der zuvor genannten Therapiekonzepte sehr gut. Mehr als 80 % aller HL-Patienten – auch diejenigen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium – können heute geheilt werden. Unbehandelt würde das HL hingegen innerhalb weniger *Monate bis Jahre* zum Tod führen.

B-2.3.2 Therapie des rezidierten oder therapierefraktären Hodgkin-Lymphoms

Erstes Rezidiv

Für diejenigen Patienten, die mit den vorgestellten Verfahren nicht geheilt werden können und keine komplette Remission erreichen, sind die Prognosen ungünstiger. Gleiches gilt für die Personen, die nach initialer Therapie ein Rezidiv erleiden – je nach Stadium variiert der prozentuale Anteil der Betroffenen von ca. 5 % im Frühstadium bis zu ca. 35 % im fortgeschrittenen Stadium. Die Prognosen richten sich dabei vor allem nach der Dauer der ursprünglich erreichten Remission, wobei die Prognose mit längerem Remissionszeitraum günstiger wird. Generell wird unterschieden zwischen Patienten, deren HL primär progredient ist, Patienten, die ein Frührezidiv erleiden (< 12 Monate), und Patienten, die ein Spätrezidiv entwickeln (> 12 Monate). Als weitere prognostische Faktoren gelten das Alter, das Stadium im Rezidiv und das Vorliegen von B-Symptomen.

Als therapeutisches Vorgehen beim rezidierten HL nach initialer Therapie empfiehlt die GHSG in der Regel eine *Zweitlinienchemotherapie gefolgt von Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Dies ist Teil einer Behandlungsstrategie mit Dosisescalation der eingesetzten Zytostatika. Die Rationale dieses Therapieverfahrens liegt in der Annahme einer Dosis-Wirkungsbeziehung mit dem Ziel einer erhöhten tumorziden Wirkung der Zytostatika durch eine höhere Dosierung. Dosisbedingt kommt es hierbei zu einer Schädigung des Knochenmarkes und somit der Blutbildung, welche eine anschließende Stammzelltransplantation notwendig macht, um die Blutbildung wiederherzustellen.* Dies gilt insbesondere für Frührezidive, denen eine Erkrankung im intermediären oder fortgeschrittenen Stadium vorausgeht. Bei Rezidiven, die einer im frühen Stadium diagnostizierten Ersterkrankung folgen, und bei Spätrezidiven kommen vereinzelt auch alternative Behandlungsmethoden wie eine weitere konventionelle Chemotherapie in Betracht. Diese Empfehlung steht in Übereinstimmung mit der Indikationsliste der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), in der das rezidierte HL eine Standardindikation für die autologe Stammzelltransplantation ist. Bei denjenigen Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist, betrachtet die DAG-KBT das rezidierte HL als Standardindikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Dies gilt für eine allogene Stammzelltransplantation mit Transplantaten sowohl von Spendern, deren humane Leukozytenantigene (HLA) identisch sind (in 10 von 10 Merkmalen), als auch von Spendern, deren HLA-Merkmale nicht identisch mit denen des Empfängers sind (in ≤ 9 von 10 Merkmalen) (*siehe Abschnitt B-2.4*). Eine Unterscheidung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern trifft sie nicht. In Analogie zu den geschilderten Vorgehensweisen der GHSG und der DAG-KBT empfiehlt auch die Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) regelhaft die autologe Stammzelltransplantation als Standardtherapie für Patienten, die ein Rezidiv erleiden. Zudem betrachtet die EBMT die Transplantation allogener Stammzellen beim rezidierten HL *nach Erreichen einer Remission* als klinische Option, die nach sorgfältiger Beurteilung von Nutzen und Risiken als Therapieverfahren angewendet werden kann. Die Empfehlung bezieht sich auf die Transplantation sowohl mit Stammzellen von Geschwisterspendern als auch mit Stammzellen von nicht ver-

wandten Spendern, deren HLA identisch (in ≥ 9 von 10 Merkmalen) oder nicht identisch (in 6 bis 8 von 10 Merkmalen) mit denen des Empfängers sind.

Weniger einheitlich sind die Empfehlungen für Patienten mit therapierefraktärem HL. Die EBMT betrachtet die autologe Stammzelltransplantation im therapierefraktären Stadium lediglich als klinische Option. Für das Kollektiv von Patienten mit therapierefraktärem HL muss der Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation der EBMT zufolge sorgfältig abgewogen werden. Eine allogene Stammzelltransplantation mit Stammzellen von Geschwister- und HLA-identischen (in ≥ 9 von 10 Merkmalen) nicht verwandten Spendern betrachtet die EBMT für diese Patienten als Entwicklungsansatz, das heißt ihr therapeutischer Nutzen sei aufgrund zu geringer Erfahrungswerte bei dieser Indikation noch zu evaluieren *und ihre Anwendung auf klinische Studien in Zentren zu beschränken, die den Standards des Joint Accreditation Committee ISCT (International Society for Cellular Therapy) und EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) (JACIE) [www.jacie.org] gerecht werden. Allogene Transplantationen mit schlechter passenden Spendern werden von der EBMT beim refraktären Rezidiv generell nicht empfohlen.* Ein Standardverfahren im Rahmen der Transplantation wird von der EBMT nicht angeführt.⁹ Die DAG-KBT sieht das HL im chemotherapierefraktären Stadium hingegen als Standardindikation für eine autologe Stammzelltransplantation an. Für die allogene Stammzelltransplantation wird jedoch eine Indikationsstellung in qualifizierten Zentren gefordert (JACIE -akkreditiert¹⁰). Auch die GHSG schlägt beim therapierefraktären HL die Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.

Die Heilungsraten, die mit einer autologen Stammzelltransplantation beim – nach vorangegangener Primärtherapie – rezidierten oder therapierefraktären HL erreicht werden können, liegen bei ca. 50 %. Die Chancen für eine Heilung steigen mit der Dauer der vorangegangenen Remission. Des Weiteren gelten auch hier alle *anderen* oben angeführten prognostischen Faktoren.

Mehrfaches Rezidiv

Die therapeutischen Optionen für Patienten, die nach einer (oder mehreren) autologen Stammzelltransplantation erneut ein Rezidiv erleiden, sind beschränkt. In Abhängigkeit vom Alter und Gesundheitszustand der Patienten zieht die GHSG beim mehrfachen Rezidiv des HL die Anwendung einer allogenen Stammzelltransplantation in Betracht. Allerdings bezeichnet sie die allogene Stammzelltransplantation als experimentelles Verfahren. Ist ihr Einsatz nicht möglich, schlägt die GHSG die Anwendung von Chemotherapieprotokollen vor, deren Intention nicht kurativen, sondern palliativen Charakter besitzt. Die EBMT stuft beim mehrfachen Rezidiv des HL die allogene Stammzelltransplantation als klinische Option ein – unabhängig vom Verwandtschaftsverhältnis und der HLA-Kompatibilität. Als Standardtherapie empfiehlt sie grundsätzlich die autologe Stammzelltransplantation. Die DAG-KBT erach-

⁹ Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D; European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant. 2010 Feb;45(2):219-34. Epub 2009 Jul 6. Seiten 220-224*

¹⁰ www.dag-kbt.de (Indikationsliste der DAG-KBT ev. vom 1. Juni 2009)

tet das nach autologer Stammzelltransplantation rezidierte HL als Standardindikation für eine allogene Stammzelltransplantation. Die Empfehlungen der DAG-KBT gelten sowohl für eine allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischen (in 10 von 10 Merkmalen) als auch HLA-inkompatiblen (in ≤ 9 von 10 Merkmalen) Spendern. Eine Unterscheidung zwischen verwandten und nicht verwandten Spendern trifft sie nicht.

Über die Heilungsraten bzw. über den Krankheitsverlauf des mehrfach rezidierten HL können derzeit keine konkreten Aussagen getroffen werden. Wenige Daten liegen aus Studien vor, in denen nach einer oder mehreren fehlgeschlagenen autologen Stammzelltransplantationen mehrheitlich Salvage-Therapien zum Einsatz kamen (zum Beispiel verschiedene Chemotherapieregime). Das mediane Überleben variiert in diesen Studienpopulationen je nach Zeitraum der Publikation und des Krankheitsstatus der Patienten. Studien, die Mitte der 90er-Jahre publiziert wurden, ergaben ein medianes Überleben vom Zeitpunkt des Rückfalls nach einer autologen Stammzelltransplantation von ca. 11 Monaten. Aktuellere Publikationen aus den Jahren 2003 bis 2009 berichten ein medianes Überleben rezidivierter Patienten nach autologer Stammzelltransplantation von 23 bis 31 Monaten.

Ergänzende Anmerkung der AG Stammzelltransplantation:

Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) empfiehlt, eine dosisreduzierte allogene Stammzelltransplantation für „sorgfältig ausgewählte, junge, chemosensitive Patienten“ mit rezidiertem Hodgkin-Lymphom in Betracht zu ziehen¹¹. Die ESMO stellt fest, dass keine Standardbehandlung für Patienten existiert, die nach Hochdosis-Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv erleiden. Eine Therapieentscheidung habe in solchen Fällen individuell zu erfolgen. Die ESMO empfiehlt ferner, bei rezidiertem Hodgkin-Lymphom eine dosisreduzierte allogene SZT bei „jungen, chemosensitiven Patienten in gutem Allgemeinzustand“ in Betracht zu ziehen. Es wird betont, dass allogene SZT keine Standardtherapie ist und die Behandlung unter Teilnahme an klinischen Studien durchgeführt werden sollte.¹²

B-2.4 Allogene Stammzelltransplantation

Die allogene Stammzelltransplantation ist beim HL weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie ein Standardtherapieverfahren. Beim rezidierten, aber auch beim therapierefraktären HL stellt diese derzeit jedoch *eine klinische Option bzw.* einen Entwicklungsansatz dar.

Im Gegensatz zu einer autologen Stammzelltransplantation, bei der dem Patienten eigene Stammzellen entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt wieder infundiert werden, erhält der Patient bei einer allogenen Transplantation Stammzellen einer anderen, gesunden Person. Das Stammzelltransplantat wird entweder aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut gewonnen, wobei letzterer Vorgehensweise eine Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark anhand hämatopoetischer Wachstumsfaktoren vorgeschaltet ist. Eine dritte Alternative stellt nicht verwandtes Nabelschnurblut dar. Der eigentlichen Transplantation der Spenderstammzellen geht eine Konditionierungsphase voran. In dieser wird der Patient mit einer Ganzkörperbestrahlung und / oder einer Chemotherapie behandelt. Ihr pri-

¹¹ Eichenauer DA et al.: Hodgkin's lymphoma: current treatment strategies and novel approaches. *Expert Rev Hematol* 1: 63-73, 2008

¹² Engert A et al.: Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 22, Suppl. 6: vi55-vi58, 2011

märes Ziel ist eine Immunsuppression zur Etablierung eines lymphohämatopoetischen Chimerismus als Basis für einen Graft-versus-Lymphom-Effekt. Unterschieden werden heutzutage die klassische myeloablative und die dosisreduzierte Konditionierung. Erstere hat zum Ziel, sowohl die malignen Zellen zu dezimieren als auch eine Immunsuppression zu induzieren, um das Anwachsen des gesunden Spendertransplantats – das sogenannte Engraftment – zu gewährleisten. Allerdings kann sie mit einer beträchtlichen transplantationsassoziierten Mortalität verbunden sein. Mit einer dosisreduzierten Konditionierung wird die Intention verfolgt, eine Balance zwischen der transplantationsassoziierten Mortalität und dem Risiko eines erneuten Rezidivs zu erreichen. Ihr primäres Ziel ist eine Immunsuppression.

Im Zusammenhang mit einer Immunsuppression wird die Existenz eines Graft-versus-Tumor-Effekts (Spender-gegen-Tumor-Effekts) diskutiert – beim HL im Speziellen eines Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekts (GvHL = Spender-gegen-Hodgkin-Lymphom-Effekt). Dem GvHL-Effekt steht die Graft-versus-Host-Disease (GvHD = Spender-gegen-Wirt-Krankheit) gegenüber. Sie stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die eine hohe Morbidität wie Mortalität mit sich führt. Maßgeblicher Faktor für die Ausprägung und Beschaffenheit der GvHD ist die HLA-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Je höher die HLA-Inkompatibilität ist, desto größer ist das Risiko für den Patienten, eine GvHD zu entwickeln. Wie bereits im Abschnitt zum therapeutischen Vorgehen beim HL erwähnt, werden Spender in erster Linie nach ihrer HLA-Kompatibilität unterschieden. Zudem wird häufig das Verwandtschaftsverhältnis berücksichtigt. HLA-identische Geschwister gelten als die favorisierten Stammzellspender. Allerdings sind diese nur in 30 % der Fälle vorhanden. Darüber hinaus sind HLA-identische oder partiell HLA-identische Spender im familiären Umfeld nicht häufig zu finden. Bei denjenigen Betroffenen, für die innerhalb der Familie kein geeigneter Spender (i. d. R. Geschwisterspender) gefunden werden kann, wird auf nicht verwandte Spender zurückgegriffen. Auch bei diesen wird zwischen Spendern unterschieden, die HLA-kompatibel sind, und solchen, bei denen sich eines oder mehrere Antigene unterscheiden. Eine weitere Alternative bilden haploidentische Familienspender, bei denen nur ein HLA-Haplotyp überein stimmt, das heißt dass nur die Hälfte der HLA-Merkmale genotypisch identisch ist.

Im Zeitraum von 1998 bis 2008 wurden in Deutschland insgesamt 167 Patienten mit HL allogenen transplantiert, dabei wurde bei 52 % der Patienten ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders genutzt. Im Jahr 2009 wurde nach Angaben des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation bei 26 Patienten mit HL eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt, wobei nicht nach dem Spendertyp differenziert wurde. Auf europäischer Ebene sind im Jahr 2008 insgesamt 285 HL-Patienten allogenen transplantiert worden. 46 % der Betroffenen erhielten ein Transplantat eines nicht verwandten Spenders.¹³

¹³ <http://www.ebmt.org/4Registry/registry6.html#slides>

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-3.1 Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht)

Das IQWiG konnte in seiner Erstrecherche im November 2008 und der Nachrecherche im April 2010 (Auto-Alert MEDLINE und EMBASE bis Juni 2010) insgesamt 8 Studien in die Bewertung einbeziehen. Geplant war die Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation jeweils mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Vergleich zur zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport, zur autologen Stammzelltransplantation, zur allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender; ferner der Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender nach myeloablativer Konditionierungstherapie versus dosisreduzierter Konditionierung. Lediglich bezüglich der Fragestellung zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht-verwandtem Spender wurden vom IQWiG wissenschaftliche Studien identifiziert, welche den Einschlusskriterien des Instituts genügten. Einige weitere Studien werden im Diskussionsteil des Berichtes berücksichtigt. Nicht nach Spendertypen differenzierte Studienauswertungen zur allogenen Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierungstherapie konnten „aufgrund der engen Eingrenzung der Fragestellung“ nicht in den Abschlussbericht des IQWiG einbezogen werden.

Bei den 8 vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden insgesamt 454 Patienten zur Fragestellung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem im Vergleich zum verwandten Spender betrachtet. Es handelte sich um 5 Studien mit vergleichender Darstellung, 2 Registerauswertungen ohne vergleichende Darstellung sowie eine prospektive nicht vergleichende Studie. Von den insgesamt 454 allogenen transplantierten Patienten erhielten 245 das Transplantat eines nicht verwandten Spenders, 60 erhielten nicht verwandtes Nabelschnurblut, 121 Patienten erhielten das Transplantat verwandter Spender und 28 das Transplantat eines haploidentischen Spenders. Bei allen Patienten handelte es sich um einen (mehrfach) rezidivierten oder therapierefraktären Verlauf; die Mehrzahl hatte bereits eine autologe Transplantation (unterschiedliche Regime) erhalten. Mit wenigen Ausnahmen erhielten die Patienten die allogene Transplantation nach einer dosisreduzierten Konditionierungstherapie (unterschiedliche Regime). Eine Metaanalyse konnte laut IQWiG insbesondere aufgrund der großen Heterogenität der Studien nicht durchgeführt werden.

Studien mit vergleichender Darstellung:

- In der Studie *Anderlini 2008*¹⁴ wurde bei 58 Patienten mit rezidiviertem bzw. therapie-refraktärem HL eine allogene SZT mit dosisreduzierter Konditionierung vorgenommen; hierbei waren 25 Spender verwandt und 33 nicht verwandt. Die Hazard Ratio für den Vergleich nicht verwandter versus verwandter Spender zeigte für das Gesamtüberlebens einen numerischen Vorteil für Patienten mit verwandtem Spender, die Differenz war aber statistisch nicht signifikant (HR 2,22, p=0,1). Beim progressionsfreien Überleben war das Ergebnis bei Patienten mit nicht verwandtem Spender numerisch etwas günstiger (nach 4 Jahren 24 % vs. 30 %, p=0,9). Eine akute Graft-

¹⁴ Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008; 93(2): 257-264.

versus-Host-Reaktion (Grad II-IV) kam bei Transplantationen mit nicht verwandtem Spender signifikant häufiger vor (HR=3,33; 95% KI [0,11; 10,00]; p=0,04).

- *Peggs 2005*¹⁵ untersuchten 49 Patienten mit HL mit allogener SZT mit dosisreduzierter Konditionierung und T-Zell-Depletion, wobei 31 Spender verwandt und 18 Spender nicht verwandt waren. Das Gesamtüberleben in der Gruppe der mit verwandtem Spender Transplantierten lag tendenziell höher (nach 4 Jahren Gesamtüberleben 62 % vs. 45 %, p=0,11). Beim progressionsfreien Überleben ergab sich ein ähnliches Ergebnis (nach 4 Jahren 36 % vs. 23 %, p=0,25). Die Nichtrezidivmortalität war statistisch signifikant niedriger bei dem Kollektiv mit verwandtem Spender (p=0,021).
- In die Studie *Armand 2008*¹⁶ wurden 36 Patienten mit HL und allogener SZT nach dosisreduzierter Konditionierung eingeschlossen; hierbei waren 11 Spender verwandt und 25 nicht verwandt. Das Gesamtüberleben der Gruppe der mit nicht verwandtem Spender Transplantierten war tendenziell höher (nach 3 Jahren 51 % vs. 57 %, p=0,26). Das progressionsfreie Überleben in der Gruppe mit nicht verwandtem Spender war signifikant verbessert (nach 1 Jahr 36 % vs. 60 %, HR=0,28; 95% KI [0,10; 0,78]; p=0,015).
- *Burroughs 2008*¹⁷ analysierte bei insgesamt 90 Patienten mit Hodgkin-Lymphom das Behandlungsergebnis nach allogener SZT und dosisreduzierter Konditionierung bei verwandtem (n=38), nicht-verwandtem (n=24) und haploidentischem (n=28) Spender. Das Gesamtüberleben war in der Gruppe mit nicht verwandtem Spender im Vergleich zur Gruppe mit Familienspender leicht, aber nicht signifikant erhöht (43 % vs. 30 %). Für das progressionsfreie Überleben ergab sich jedoch für Patienten mit Familienspender im Vergleich zu solchen mit nicht verwandtem Spender ein numerischer aber nicht signifikanter Vorteil (nach 4 Jahren 23 % vs. 19 %). Da diese Studie laut IQWiG jedoch ein hohes Verzerrungspotential aufweist, kann aus diesen Ergebnissen keine Unterlegenheit der Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber der Transplantationsform mit haploidentischem Spender abgeleitet werden.
- Aus der Studie *Tomslyn-Bachanova 2008*¹⁸ konnte das IQWiG von insgesamt 141 Patienten mit allogen-dosisreduzierter und allogen-myeloablativer SZT 23 Patienten mit Hodgkin-Lymphom für den Bericht auswerten. Von den 23 Patienten erhielten 13 das Transplantat von verwandten Spendern, 2 von nicht verwandten und 8 von nicht verwandtem Nabelschnurblut. Das Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit

¹⁵ Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365(9475): 1934-1941.

¹⁶ Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(4): 418-425.

¹⁷ Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1279-1287.

¹⁸ Tomslyn M, Brunstein C, Burns LJ, Miller JS, MacMillan M, DeFor TE et al. Similar and promising outcomes in lymphoma patients treated with myeloablative or nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(5): 538-545.

verwandtem Spender lag im Vergleich zu denen mit nicht verwandten Spendern tendenziell höher (nach 2 Jahren 37 % vs. 30 %, $p=0,736$). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Gruppe mit nicht verwandten Spendern etwas höher (nach 2 Jahren 36 % vs. 40 %, $p=0,877$).

Die folgende Tabelle aus dem IQWiG-Abschlussbericht stellt die Ergebnisse der Studien mit vergleichender Darstellung auch zu weiteren Zielgrößen synoptisch dar:

Tabelle 3: Zielgrößen und Charakteristika der Behandlung der Patienten mit HL und allogener SZT (*IQWiG-Bericht, Tabelle 9 Gesamtüberleben*)

Studie	Definition der Zielgröße	Mediane Beobachtungsdauer der Überlebenden (Monate)	Überlebensraten								HR [95 %-KI] p-Wert
			1 Jahr		2 Jahre		3 Jahre		4 Jahre		
			RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	RD (%) ^a	UD (%) ^a	
Anderlini 2008 (25 / 33)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	24	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	2,22 [0,77; 5,00] p = 0,1 ^{b, c}
Armand 2008 (11 / 25)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	HL-Pat.: 26	64 ^d	88 ^d	n. g.	n. g.	51 ^d	57 ^d	n. g.	n. g.	0,45 [0,11; 1,82] p = 0,26 ^{d, e}
Burroughs 2008 (38 ^f / 24)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	RD: 24 UD: 38	63 ^g	79 ^g	53	58	38 ^g	52 ^g	30 ^g	43 ^g	n. g. „nicht signifikant“ ^h
Peggs 2005 (31 / 18)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	32	80 ^g	60 ^g	68 ^g	47 ^g	62 ^g	45 ^g	62 [42; 82]	45 [18; 72]	n. g. p = 0,11 ⁱ
<i>Nabelschnurblutspender</i>											
Tomblyn-Bachanova 2008 ^j (13 / 10 ^k)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	NHL- und HL-Pat.: 36	69 ^l [37; 87] ^l	60 ^l [25; 83] ^l	37 ^l	30 ^l	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	1,19 [0,43; 3,29] p = 0,736 ^{b, l}
<i>Haploidentische Spender</i>											
Burroughs 2008 (28 ^m / 24)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod	Haplo: 22 UD: 38	67 ^g	79 ^g	58	58	58 ^g	52 ^g	43 ^g	43 ^g	n. g. „nicht signifikant“ ^h
allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; Haplo: haploidentische Spender; HL: Hodgkin-Lymphom; HR: Hazard Ratio für den Vergleich UD / RD bzw. UD / Haplo; KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; Pat.: Patienten; RD: verwandter Spender; UD: nicht verwandter Spender											

- a: Sofern in der Studie berichtet oder durch eigene Berechnung möglich, erfolgt eine Darstellung des Konfidenzintervalls als [95 %-KI].
- b: Unifaktorielles Cox-Modell.
- c: Konvertierung des Hazard Ratios, da in der Publikation für die inverse Richtung des Gruppenvergleichs dargestellt.
- d: Zusatzinformation der Autoren.
- e: Multifaktorielles Cox-Modell, adjustiert für Alter, Vorbehandlung, hoher LDH-Wert bei Transplantation, GvHD-Prophylaxe.
- f: Es handelt sich um die gematchten verwandten Spender dieser Studie.
- g: Wert aus Abbildung abgelesen.
- h: Multifaktorielles Cox-Modell, adjustiert für Krankheitslast, Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, Komorbiditätsindex bei Stammzelltransplantation.
- i: Log-Rank-Test.
- j: Darstellung ausschließlich des Studienarms mit dosisreduzierter Konditionierung.
- k: Bei 8 der 10 UD handelt es sich um Nabelschnurblutspender.
- l: Eigene Berechnung auf Basis der Zusatzinformation der Autoren.
- m: Es handelt sich um die haploidentischen Spender der Burroughs 2008-Studie.

Studien, ohne vergleichende Darstellung:

- Brunstein 2009¹⁹ analysierte 23 Patienten mit HL (aus 65 Patienten mit „lymphoiden Malignomen“) und allogener SZT mit Nabelschnurblut. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren wird mit 43% angegeben (95% KI [18-69%]), das progressionsfreie Überleben mit 33% (95% KI [12-53%]).
- Devetten 2009²⁰ analysierte 143 Patienten mit HL und allogener SZT mit nicht verwandtem Spender, welche aufgrund fehlender Angaben nicht für den Vergleich Fremdspender versus Familienspender ausgewertet werden konnten. Das mediane Alter der Patienten betrug 30 Jahre (Streubereich 13 bis 53 Jahre). Alle Patienten waren umfangreich vorbehandelt, 127 (89%) haben eine autologe SZT und 137 (96%) mindestens 3 Chemotherapieeregime erhalten. 62 (44%) wiesen ein chemotherapiesensitives Rezidiv, 67 (47%) ein chemotherapieresistentes Rezidiv und 8 (6%) ein nicht behandeltes Rezidiv auf (4 Patienten ohne Angabe). 50% der Patienten wiesen einen extranodalen Befall auf und 32% hatten einen Karnofsky-Index < 90%. 39 Patienten (27%) wiesen einen erhöhten LDH-Wert auf. Alle Patienten hatten ein dosisreduziertes Konditionierungsprotokoll erhalten. Das Transplantat stammte bei 77% der Patienten von einem HLA-identischen, nicht verwandten Spender, bei 23% bestanden HLA-Differenzen (ohne hochauflösende Typisierung für Klasse I HLA-Antigene). Bei einer medianen Nachbeobachtung von 1,3 Jahren betrug das Gesamtüberleben 56% nach einem, 37% nach 2 und 28% nach 3 Jahren. Die entsprechenden Werte für das progressionsfreie Überleben betrugen 30 %, 20 % und 13 %. Die behandlungsbedingte Sterblichkeit lag bei 33% nach 2 Jahren. Signifikante, ungünstige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben waren Karnofsky-Index <90 %, extranodaler Befall und ein erhöhter LDH-Wert. Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen konnte für Chemosensitivität kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden, wenngleich sich in den Kurven für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben ein Trend zugunsten der Patienten mit chemosensitiver Erkrankung zeigte.
- Rodrigues 2009²¹ analysierte 29 Patienten mit HL aus einem Gesamtkollektiv von 104 erwachsenen Patienten und allogener SZT mit Nabelschnurblut. Das Gesamtüberleben für dieses Kollektiv lag nach einem Jahr bei 41%, das progressionsfreie Überleben bei 30%. Es ergaben sich Unklarheiten in Bezug auf die angewandte Konditionierung bei den eingeschlossenen Patienten mit HL.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der nicht vergleichenden Studien in Bezug auf das Gesamtüberleben.

¹⁹ Brunstein CG, Cantero S, Cao Q, Majhail N, McClune B, Burns LJ et al. Promising progression-free survival for patients low and intermediate grade lymphoid malignancies after nonmyeloablative umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(2): 214-222.

²⁰ Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, Van Besien K, Bredeson CN et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1): 109-117.

²¹ Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, Sanz J, Wagner JE, Renaud M et al. Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies: a study by the Eurocord-Netcord and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27(2): 256-263.

Tabelle 4: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben in Studien ohne vergleichende Darstellung (IQWiG-Bericht, Tabelle 21)

Studie Anzahl ausge- werteter Pat. (RD / UD / UCB)	Gesamtüberleben					Progressionsfreies Überleben				
	Definition der Zielgröße	Medianes OS	Überlebensraten (%) [95 %-KI]			Definition der Zielgröße	Medianes PFS	Überlebensraten (%) [95 %-KI]		
			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre			1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Devetten 2009 (0 / 143 / 0)	Zeitraum von allo-SZT bis zum Tod oder letzten Kontakt	1,3 Jahre ^a	56 [48; 64]	37 [29; 46]	28 ^a [n. g.]	Zeitraum von allo- SZT bis zur Pro- gression oder zum Tod	6 Monate ^a	30 [23; 38]	20 [13; 27]	13 ^a [n. g.]
Nabelschnurblutspender										
Brunstein 2009 (0 / 0 / 23)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	43 [18; 69] ^b	n. g.	6 Monate ^a	40 ^a [n. g.]	33 ^a [n. g.]	33 [12; 53]
Rodrigues 2009 (0 / 0 / 29)	n. g.	< 1 Jahr	41 [n. g.]	n. g.	n. g.	Zeitraum von allo- SZT bis zum Re- zidiv, zur Proges- sion oder zum Tod	3 Monate	30 [n. g.]	n. g.	n. g.
KI: Konfidenzintervall; n. g.: nicht genannt; RD: verwandter Spender; OS: Gesamtüberleben; Pat.: Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; UCB: nicht verwandtes Nabelschnurblut; UD: nicht verwandter Spender										

a: Wert aus Abbildung abgelesen.

b: In der Publikation wird vermutlich fälschlicherweise ein Konfidenzintervall von 5% berichtet.

Studien, die vom IQWiG identifiziert, aber nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurden

Die folgenden Registeranalysen wurden vom IQWiG nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, weil sie keine ausreichenden Daten zur Fragestellung des Berichts liefern. Da die Analysen jedoch Anhaltspunkte für wichtige prognostische Faktoren zur Auswahl von potentiell geeigneten Patienten für eine allogene Stammzelltransplantation geben, werden sie nachfolgend dargestellt.

Robinson et al., 2009²²

Eine Registeranalyse der EBMT zur allogenen Stammzelltransplantation mit verwandten und nicht verwandtem Spender nach dosisreduzierter Konditionierung von Hodgkin-Patienten wurde vom IQWiG zwar identifiziert, konnte aufgrund unzureichender Angaben aber ebenfalls nicht für den Vergleich Familienspender versus nicht verwandte Spender herangezogen werden. Bis November 2005 waren dem EBMT-Register von 153 Zentren 375 Patienten mit Hodgkin-Lymphom und allogener Transplantation nach dosisreduzierter Konditionierung gemeldet worden. In die Registeranalyse wurden nur 285 Patienten eingeschlossen, von denen der minimale Datensatz verfügbar war (der Vergleich mit den nicht eingeschlossenen Patienten ergab für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und nicht therapiebedingte Sterblichkeit keine Differenzen). Bei 172 Patienten (60 %) stammte das Transplantat von einem HLA-identischen Geschwisterspender, bei 8 (3%) von einem Familienspender mit HLA-Differenzen, bei 94 (33%) von einem HLA-identischen Fremdspender und bei 11 (4%) von einem Fremdspender mit HLA-Differenzen. Das mediane Alter bei Transplantation betrug 31,2 Jahre (Streubereich 18 – 57 Jahre). Fast alle Patienten (98 %) wiesen eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung auf. Nur 47 (16 %) waren zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission. Bei 123 (43 %) wurde das Hodgkin-Lymphom als chemotherapiesensitiv und bei 72 (25 %) als resistent eingestuft. 43 Patienten (15 %) wurde im nicht behandelten Rezidiv transplantiert. Die Mehrzahl war umfangreich vorbehandelt, 80 % hatten mindestens eine Vorbehandlung mit Hochdosistherapie (und mutmaßlich autologer SZT) und 6 % sogar zwei Hochdosistherapien erhalten. Zur Konditionierung wurden sehr unterschiedliche dosisreduzierte Protokolle eingesetzt. Ganzkörperbestrahlung erhielten nur 15 %. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 26 Monaten betrug die beobachtete Überlebensrate nach 3 Jahren 43 % und die progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren 25 %. Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen für beide Endpunkte nach 6 Jahren kein Plateau. Die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (entspricht weitgehend der behandlungsbedingten Sterblichkeit) betrug innerhalb der ersten 3 Jahre 21,1 %. Sowohl für Gesamtüberleben (OS) als auch progressionsfreies Überleben (PFS) wurden durch Multivarianzanalyse folgende Risikofaktoren identifiziert: refraktäres Krankheitsstadium, schlechter AZ (ECOG 2-3) und Geschlechtskonstellation weibliche Spenderin und männlicher Patient, Ein nicht verwandter Spender (im Vergleich zu HLA-identischem Geschwisterspender) hatte dagegen für die Endpunkte OS und PFS keine prognostische Bedeutung. Zusätzlicher Risikofaktor für die nicht rezidivbedingte Sterblichkeit war ein Patientenalter > 45 Jahre,. Die Registerauswertung gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit chemotherapiesensitiver Erkrankung und gutem AZ (ECOG 0-1) gegenüber Patienten, die mindestens einen Risikofaktor (refraktäre Er-

²² Robinson SP et al. : Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 94: 230-238, 2009

krankung und/oder schlechterer AZ) aufweisen, eine bessere Prognosen sowohl für das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben haben.

Die Autoren empfehlen eine Behandlung mit dosisreduzierter allogener Stammzelltransplantation für Patienten mit günstigen Prognosefaktoren, die ein Hodgkinrezidiv nach autologer Stammzelltransplantation aufweisen. Sie erwarten vergleichbare Ergebnisse bei Patienten mit Familienspendern und nicht verwandten Spendern. Im Gegensatz dazu sind die Aussichten für Patienten mit chemotherapierefraktärer Erkrankung oder schlechtem AZ ungünstig, so dass den Autoren eine Empfehlung für eine Behandlung mit allogener SZT bei diesen Patienten problematisch erscheint („difficult to recommend“). Außerdem regen die Autoren klinische Studien an, um bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkinlymphom und besonders ungünstigen Prognosefaktoren autologe und allogene SZT prospektiv zu vergleichen. Dabei ist nach ihrer Bewertung bislang Hochdosischemotherapie und autologe SZT die Standardtherapie.

Sarina et al., 2010²³

Die Autoren dieser Analyse veröffentlichten eine retrospektive Analyse zum Vergleich allogene SZT versus alternative Therapie nach dem „donor versus no donor“ Prinzip bei Hodgkinpatienten mit Rezidiv nach autologer SZT. Damit war die Absicht belegt, diese Patienten mit allogener SZT zu behandeln. Eingeschlossen wurden 185 Patienten (Behandlungszeitraum 1999 bis 2008), bei 122 Patienten konnte ein Spender gefunden werden. Davon wurden 104 auch tatsächlich transplantiert. Spender waren HLA-identische Geschwister (n=57), nicht verwandt (n=33) oder haploidentisch (n=14). Für 63 Patienten konnte kein Spender gefunden werden. Das mediane Alter der Patienten betrug 31,9 Jahre. Es wurden ausschließlich dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Analyse geben Hinweise darauf, dass Patienten mit Hodgkinlymphom und Rezidiv nach autologer SZT durch eine dosisreduzierte allogene SZT einen Überlebensvorteil erreichen und der Remissionsstatus vor der allogenen Transplantation der wichtigste Prognosefaktor ist.

B-3.2 Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichts

Im Fazit seines Abschlussberichtes fasst das IQWiG die Ergebnisse der Bewertung zusammen (S. 102):

„Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender mit der autologen Transplantation oder mit der zytostatischen Therapie ohne Stammzellsupport bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. So bleibt die Frage nach dem Nutzen und Schaden der allogenen Transplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber diesen Therapiealternativen im Grundsatz unbeantwortet.“

Zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem und verwandtem Spender konnten dagegen einige wenige Studien identifiziert werden. Aus diesen Studien ließ sich weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der

²³ Sarina B et al. : Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. Blood 115: 3671-3677, 2010

Transplantation mit einem verwandten Spender ableiten. Eine Äquivalenz kann allerdings aus den in diesem Bericht dargestellten Ergebnissen ebenfalls nicht abgeleitet werden.

Weiterer Forschungsbedarf ist insbesondere bei der Auswertung von Studien zur allogenen Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom zu sehen. Studien, die nicht nach Spendertypen ausgewertet wurden, lassen erkennen, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur alleinigen chemo- und / oder strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten mit rezidiviertem oder therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom das Gesamtüberleben deutlich verbessert.

In allen für diesen Bericht gesichteten Studien handelte es sich um (mehrfach) rezidierte oder therapierefraktäre Patienten, die intensiv vortherapiert wurden und in der Mehrzahl auch bereits eine autologe Transplantation erhalten hatten. Unter Einbeziehung der Ergebnisse der zuvor beschriebenen Studien erscheint es daher gerechtfertigt, diesen Patienten aufgrund mangelnder Therapiealternativen eine potenziell kurative Therapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation – auch mit nicht verwandtem Spender – anzubieten. Voraussetzung ist allerdings, dass die Patienten hinreichend belastbar sind und eine angemessene Aufklärung der Patienten über die unsichere Datenlage erfolgt.“

B-3.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung

Das IQWiG hatte bereits im Rahmen der Durchführung der systematischen Literaturrecherche festgestellt, dass zur allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom aufgrund der „engen Eingrenzung der Fragestellung“ (S. 88) kaum vergleichende Studien vorliegen und hat daher auch weitere Arbeiten mit anderen Studiendesigns bewertet und dies begründet (S. 88).

„Eine Evaluation der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ausschließlich im Rahmen von RCTs wurde, wie bereits im Berichtsplan dargestellt, aufgrund mehrerer Indikationsspezifika – unter anderem des sehr seltenen Einsatzes dieser Intervention – als nicht durchführbar erachtet [...] . Aus diesem Grund wurden für die Nutzenbewertung neben RCTs auch Studien niedrigeren Evidenzniveaus berücksichtigt.“

Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Zur Fragestellung der verwandten versus nicht verwandten Spender erfolgte eine (notwendige) Darstellung der Ergebnisse nicht vergleichender Studien, bei den anderen Vergleichen war dies laut IQWiG mangels differenzierter Darstellung nach Spendertyp jedoch nicht möglich. Leider wiesen die bewerteten Studien zum Hodgkin-Lymphom eine zu große Heterogenität auf, als dass dem IQWiG eine Metaanalyse möglich gewesen wäre.

Evidenzgrundlage

Primärstudien

Eine Bewertung auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien (Evidenzstufe Ib der Verfahrensordnung) war nicht möglich, da für die Indikation allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom keine solchen Studien vorlagen. Es lagen 5 Studien mit vergleichender Darstellung vor, davon zwei mit einem prospektiven Design und zwei mit einem retrospektiven Design (Evidenzstufen IIb und III der Verfahrensordnung). Die andere Studie war registerbasiert (Evidenzstufe IV).

Bis auf den Vergleich der allogenen SZT mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender konnte die Mehrheit der Fragestellungen des Berichts nicht beantwortet werden. Studien zu den übrigen Fragestellungen existieren, allerdings ohne dargestellte Spenderdifferenzierung.

Folgende Ergebnisse ließen sich aus dem Abschlussbericht des IQWiG zum Vergleich der allogenen SZT mit verwandtem versus nicht-verwandtem Spender nach dosisreduzierter Konditionierung ableiten:

- Zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben und nicht rezidivbedingte Mortalität konnte bei geringen Fallzahlen zum Vergleich der Behandlungsergebnisse von Patienten mit Familienspendern und solchen mit nicht verwandten Spendern in den ausgewerteten Studien keine ausreichend sicheren Aussagen getroffen werden. Die Betrachtung dieser Ergebnisse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Registeranalyse der EBMT sprechen allerdings gegen eine klinisch relevante Differenz der Behandlungsergebnisse zwischen Familienspendern und nicht verwandten Spendern. Auch die nicht in die Nutzenbewertung des IQWiG eingeflossenen Publikationen und Kongressabstracts bestätigen laut IQWiG diese Tendenz.
- Zur therapieassoziierten Mortalität wurden in einer Studie Angaben, jedoch nicht differenziert zwischen verwandtem und nicht verwandtem Spender, gemacht, so dass hierauf basierend keine Bewertung vorgenommen werden kann. Das Auftreten sekundärer Neoplasien wurde nur in einer Studie [Peggs 2005] anhand eines einzigen nicht näher einzuordnenden Patienten berichtet; hierauf basierend kann ebenfalls keine Bewertung vorgenommen werden.
- Zur höhergradigen akuten Graft-versus-Host-Reaktion (Grad 2 bis 4 gemäß NCI CTCAE)²⁴ fand sich in einer Studie [Anderlini 2008] ein statistisch signifikantes häufigeres Vorkommen bei Transplantationen mit nicht verwandtem Spender. Angaben zu therapiebedingten Infektionen ließen sich spenderdifferenziert aus einer Studie zur allogenen Stammzelltransplantation mit Nabelschnurblut [Tomblyn-Bachanova 2008] extrahieren, die Daten zeigten jedoch auch unter Berücksichtigung von durch die Autoren bereitgestellten Zusatzinformationen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich nicht.
- Ordnet man die analysierten Studien in den Gesamtkontext der Studien mit nicht spenderdifferenziert dargestellten allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit HL ein, ist tendenziell das Gesamtüberleben bei Patienten mit chemosensitivem rezidivierten HL nach allogener SZT mit dosisreduzierter Konditionierung (unabhängig vom Spendertyp) gegenüber der alleinigen chemo- oder/und strahlentherapeutischen Therapie deutlich verbessert. In die Studien wurden ausschließlich oder ganz

²⁴ National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events

überwiegend Patienten mit Hodgkinlymphom und Rezidiv nach autologer SZT eingeschlossen.²⁵²⁶²⁷²⁸²⁹³⁰³¹³²³³³⁴³⁵

- Die Fragestellung der allogenen SZT mit dosisreduzierter versus myeloablativer Konditionierung wird im Diskussionsteil des IQWiG-Berichtes thematisiert. Registeranalysen zeigen vergleichbare oder eher günstigere Ergebnisse bei dosisreduzierter Konditionierung und eine kontinuierliche Abnahme des Anteils an myeloablativen Behandlungen bei allogener Transplantation von Hodgkinpatienten.³⁶³⁷³⁸

²⁵ siehe IQWiG-Bericht S. 98

²⁶ Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, Cavet J, Hunter A, Parker A et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(9): 765-770.

²⁷ Castagna L, Sarina B, Todisco E, Magagnoli M, Balzarotti M, Bramanti S et al. Allogeneic stem cell transplantation compared with chemotherapy for poor-risk Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(4): 432-438.

²⁸ Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2010; 115(18): 3671-3677.]

²⁹ Chen R, Palmer Jm, Popplewell L et al. Reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation can induce durable remission in heavily pretreated relapsed Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol* 2011 Jan 6

³⁰ Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143(4): 468-480.

³¹ Sureda A, Canals A, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune ML et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning (RIC-allo) in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (HL): final analysis of the HDR-Allo Protocol; a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas / Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party (LWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2009; 114(22): A658.

³² Scheid C, Dreger P, Beelen DW, Bornhäuser M, Stelljes M, Kröger N et al. Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease from sibling and unrelated donors: the German Cooperative Transplantation Study Group experience. *Blood* 2009; 114(22): A2293.

³³ Scheid C, Dreger P, Beelen D, Bornhäuser M, Stelljes M, Kröger N et al. Allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease from sibling and unrelated donors: effects of chronic GvHD, prior autografting and disease status on overall and progression-free survival. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(S2): S247.]

³⁴ Robinson SP et al.: Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 94: 230-238, 2009

³⁵ Devetten MP, Hari PN, Carreras J, Logan BR, Van Besien K, Bredeson CN et al. Unrelated donor reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(1): 109-117.

³⁶ Sureda A, Canals A, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune ML et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning (RIC-allo) in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (HL): final analysis of the HDR-Allo Protocol; a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas / Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party (LWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2009; 114(22): A658.

Übersichtsarbeiten:

In seiner systematischen Recherche hat das IQWiG auch 9 narrative Reviews identifiziert, in denen Aussagen zum Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation beim Hodgkin-Lymphom getroffen werden. In diesen aktuellen Arbeiten (Publikationsdatum 2006-2009) wird vornehmlich der Stellenwert der dosisreduzierten Konditionierung thematisiert. Die allogene Stammzelltransplantation allgemein wird als Option bei rezidiviertem Verlauf, insbesondere nach autologer SZT gesehen und in einer Arbeit als „aktuelle Standardbehandlung“ bezeichnet. In den übrigen Arbeiten wird mehrheitlich die Notwendigkeit weiterer Studien mit einem längeren Follow-up gesehen. Auch wird darauf hingewiesen, dass kein standardisiertes dosisreduziertes Konditionierungsregime existiere.

Zur Frage der Spenderauswahl werden in einer Arbeit HLA-identische Geschwisterspender und gut HLA-kompatible nicht verwandte Spender genannt, die übrigen Arbeiten thematisieren diesen Aspekt nicht explizit.^{39 40 41 42 43 44 45 46 47}

Leitlinien:

- Die europäische Fachgesellschaft *EBMT* veröffentlicht periodisch Empfehlungen zur Indikationsstellung der Stammzelltransplantation, die auf der vorherrschenden Praxis in Europa und den Ergebnissen eines Konsensfindungsprozesses beruhen. Die Standardrezidiv-Therapie ist die autologe SZT. Die allogene Stammzelltransplantation wird bei Erwachsenen mit Hodgkin-Lymphom und chemosensitivem Rezidiv bei einem Remissi-

³⁷ Marçais A, Bilger K, Mohty M, Blaise D, Michalet M, Vigouroux S et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(S2): S43.

³⁸ Robinson SP et al.: Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 94: 230-238, 2009

³⁹ Murphy F, Sirohi B, Cunningham D. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7(3): 297-306.

⁴⁰ Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143(4): 468-480.

⁴¹ Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology* 2008: 326-333.

⁴² Laport GG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin lymphoma: a concise review. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(10): 1854-1859.

⁴³ Anderlini P, Champlin RE. Reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: where do we stand? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12(6): 599-602.

⁴⁴ Cashen AF, Bartlett NL. Salvage regimens for Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2008; 6(7): 517-524.

⁴⁵ Freytes CO, Lazarus HM. Second hematopoietic SCT for lymphoma patients who relapse after autotransplantation: another autograft or switch to allograft? *Bone Marrow Transplant* 2009; 44(9): 559-569.

⁴⁶ Mendler JH, Friedberg JW. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2009; 14(4): 425-432.

⁴⁷ Seftel M, Rubinger M. The role of hematopoietic stem cell transplantation in advanced Hodgkin Lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2007; 37(1): 49-56.

onsstatus \geq CR2 als klinische Option („*Clinical option*“) dargestellt, bei refraktärem Status eines Hodgkin-Lymphoms als „*developmental*“, d. h. „in Entwicklung befindlich“ zugeprochen.⁴⁸ Für Transplantationen mit HLA-identischen Geschwisterspendern und „gut passenden“ nicht verwandten Spendern (mindestens 9 von 10 HLA-Merkmalen identisch) sind die Empfehlungen der EBMT gleichlautend.

- In der Leitlinie zur Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms („*clinical practice guidelines*“) der europäischen, medizinisch-onkologischen Fachgesellschaft ESMO findet die allogene Stammzelltransplantation in Kombination mit einer dosisreduzierten Konditionierung Erwähnung für junge chemosensitive Patienten in guter gesundheitlicher Gesamtverfassung in der Rezidivsituation.

Es wird betont, dass allogene SZT keine Standardtherapie ist und die Behandlung unter Teilnahme an klinischen Studien durchgeführt werden sollte⁴⁹. Eine Differenzierung innerhalb der Empfehlung in verwandte oder nicht verwandte Spender findet nicht statt.

- In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wird die allogene Stammzelltransplantation bei einem Hodgkin-Lymphom-Rezidiv bei jungen chemosensitiven Patienten in guter gesundheitlicher Gesamtverfassung als Option genannt [<http://www.dgho.de/onkopedia/Hodgkin-Lymphome?action=print>]. Eine Differenzierung innerhalb der Empfehlung in verwandte oder nicht verwandte Spender findet nicht statt.
- Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) empfiehlt die dosisreduzierte allogene SZT für „sorgfältig ausgewählte, junge, chemosensitive Patienten“ mit rezidiviertem Hodgkin-Lymphom in Betracht zu ziehen⁵⁰.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Evidenz ist festzustellen, dass der Stellenwert der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Therapie von Erwachsenen mit Hodgkin-Lymphomen derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann. Allerdings lassen laut IQWiG-Bericht 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 mit Hodgkin-Lymphom nach Ausschöpfung der im konkreten Fall in Frage kommenden Optionen der Standardtherapie das Gesamtüberleben deutlich verbessert bzw. die einzige Therapieoption mit einem gesicherten Potenzial für längerfristige Remissionen darstellt.

⁴⁸ Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):219-34. Epub 2009 Jul 6.

⁴⁹ Engert A, Eichauer DA, Dreyling M (on behalf of the ESMO guidelines working Group): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep 22, Suppl 6:vi55-vi58.

⁵⁰ Eichenauer DA et al.: Hodgkin's lymphoma: current treatment strategies and novel approaches. *Expert Rev Hematol* 1: 63-73, 2008

B-3.4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

Anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas vom 17.08.2004 wurde insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Bezüglich der Fragestellung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“ gingen zwei Stellungnahmen beim G-BA ein:

Prof. Dr. Niederwieser, Universitätsklinikum Leipzig

Der Stellungnehmende weist auf die extrem schlechte Prognose von Patienten hin, die nach einer autologen Stammzelltransplantation rezidivieren. Bei diesen Patienten, sowie jenen, die nicht autolog transplantiert werden können oder kein Therapieansprechen nach „Front-Line“-Therapie zeigen, wird eine Indikation für den Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender bei entsprechendem Alter (nicht näher spezifiziert) und Fehlen eines Familienspenders gesehen. Hierbei seien die Ergebnisse abhängig von der Tumorlast nach autologer Stammzelltransplantation. Der Graft-versus-Lymphoma Effekt der allogenen Stammzelltransplantation wird als unumstritten bezeichnet und könne bei resistenten Patienten eine Kuration ermöglichen. Bei korrekter Indikationsstellung könnten im Verlauf weitere Chemotherapien vermieden werden.

Die in der Stellungnahme aufgeführte Literatur wurde vom IQWiG berücksichtigt.

Dr. Claviez, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Die Stellungnahme bezieht sich auf den Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender im Kindes- und Jugendalter. Eine Indikation wird gesehen bei Rezidiv/Progression nach autologer Stammzelltransplantation, primär refraktärem Lymphom und multiplen Rezidiven. Es wird auf den deletären Spontanverlauf der Erkrankung ohne Therapie hingewiesen. Aufgrund der geringen Fallzahl im Kindes- und Jugendalter lägen vornehmlich Fallberichte vor. Es wird auf immunmodulatorische Therapieansätze hingewiesen und die dosisreduzierte Konditionierung, die bei der allogenen Stammzelltransplantation zu einer Reduktion der therapieassoziierten Mortalität führen könne. Die Behandlung im Kindes- und Jugendalter erfolge vorwiegend in Studien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Die in der Stellungnahme aufgeführte Literatur wurde vom IQWiG berücksichtigt. Allerdings gehört die Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht zum Beratungsauftrag des G-BA, so dass diese Stellungnahme nicht das für die Beratungen relevante Patientenkollektiv betrifft.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die Häufigkeit wird mit etwa 2-3/100.000 Einwohnern/Jahr angegeben. Das Robert-Koch-Institut nennt 2000 Neuerkrankungen im Jahr.⁵¹ Wenn immer möglich, ist das Behandlungsziel die Kuration bzw. eine lang anhaltende Remission. Die medizinische Relevanz ist als hoch einzuschätzen.

B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

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 bis Jahre zum Tode. Die Behandelbarkeit ist gegeben.

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.

B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

Die Behandlung der Hodgkin-Lymphome erfordert eine streng stadienadaptierte Therapie, die den Verlauf und patientenindividuelle Aspekte wie Vor- und Begleiterkrankungen, die bisherigen Therapieformen und den Allgemeinzustand berücksichtigt.

Bei Patienten mit limitiertem Stadium wird in der Primärtherapie in der Regel eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt, in fortgeschrittenen Stadien wird einer intensivierten Chemotherapie der entscheidende Stellenwert beigemessen, wie z. B. dem eskalierten BEACOPP-Schema der Deutschen Hodgkin Studiengruppe.

Bei Patienten mit primär refraktärem oder rezidiviertem Hodgkin-Lymphom wird eine Zweitlinienchemotherapie eingesetzt und anschließend eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation angestrebt. In palliativer Situation werden lokale Strahlentherapien und unterschiedliche Medikamente eingesetzt.

Die diesem Bewertungsverfahren zugrunde liegende allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender ist ein Behandlungsverfahren, welches für Patienten entwickelt

⁵¹ Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010

wurde, bei denen die anerkannten Behandlungsmöglichkeiten mit Strahlentherapie, Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ausgeschöpft sind. Ein nicht verwandter Spender wird bei Patienten eingesetzt, bei denen ein ausreichend HLA-kompatibler Familienspender nicht verfügbar ist. Als weiteres Wirkprinzip liegt der allogenen Transplantation der Graft-versus-Hodgkin-Lymphom-Effekt zugrunde, der durch die Immunzellen des Spenders vermittelt wird und eine längerfristige oder in einzelnen Fällen möglicherweise sogar dauerhafte Kontrolle der Lymphomkrankung bewirken kann.

Aufgrund der erheblich höheren letalen Risiken, insbesondere angesichts der meist sehr umfangreichen Vorbehandlung der Patienten, werden mittlerweile myeloablative Protokolle außerhalb klinischer Studien kaum noch eingesetzt, da für diese Therapieform keine günstigen Langzeitergebnisse vorliegen. Außerhalb klinischer Studien sollten bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom möglichst nur gut untersuchte dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle Anwendung finden.

Die dosisreduzierte Konditionierung mit anschließender allogener Stammzelltransplantation stellt jedoch nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl dar. Dies zeigt sich auch in der Zahl der dem deutschen Stammzellregister DRST gemeldeten Fälle (im Jahr 2009 wurden 26 Patienten dokumentiert).

Die europäischen Fachgesellschaften EBMT und ESMO und die deutsche Fachgesellschaft DGHO sehen in einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation eine Therapieoption für ausgewählte Patienten mit umfangreich vorbehandeltem Hodgkinlymphom nach Ausschöpfung der Optionen der Standardtherapie. Eine dezidierte Aufklärung und Einwilligung des Patienten ist in solchen Situationen besonders geboten.⁵²

B-4.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Die Faktoren Alter und Allgemeinzustand beeinflussen Therapieformen und Prognose. Hinweise, die eine geschlechterspezifische Betrachtung einer der zu beurteilenden Therapieformen notwendig machen, liegen nicht vor.

Die Lebensqualität wird wesentlich bestimmt durch den Erfolg der Behandlung (Erreichen einer Remission und damit in der Regel Beschwerdefreiheit) und die Toxizität der Therapie. Als Behandlungsziel ist deshalb anzustreben, mit möglichst geringer Toxizität eine dauerhafte Remission zu erreichen. Alle Therapieformen können zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen. Anhand der vorliegenden Studien sind keine vergleichenden Aussagen in Bezug auf die genannten Therapieverfahren möglich.

⁵² Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, Witte TD, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (2): 219-34.

B-5 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die Häufigkeit wird mit etwa 2-3/100.000 Einwohnern/Jahr angegeben. Das Robert-Koch-Institut nennt 2000 Neuerkrankungen im Jahr.⁵³ Ca. 90 % der Patienten sind älter als 17 Jahre. Wenn immer möglich, ist das Behandlungsziel die Kuration, welche eine lang anhaltende bzw. dauerhafte Remission voraussetzt. Die Prognose der Hodgkin-Lymphome ist abhängig u. a. vom histologischen Subtyp, vom Stadium der Ausbreitung und Nachweis von sogenannten B-Symptomen zum Diagnosezeitpunkt. Unbehandelt führt die Erkrankung zum Tode. In den letzten 50 Jahren sind dramatische Fortschritte in der Behandlung erreicht worden, so dass die Langzeitüberlebensraten selbst in fortgeschrittenen Stadien bei ≥ 90 % liegen. Aufgrund dieser Behandlungserfolge gewinnen therapiebedingte Langzeitnebenwirkungen, insbesondere Zweittumore, eine immer größere Bedeutung, so dass in aktuellen Studien Deeskalationskonzepte erprobt werden.

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 Hodgkinlymphomen ist aber in der Regel eine Zweitlinienchemotherapie mit nachfolgender Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation ein weiteres Rezidiv erleiden, haben in der Regel eine sehr ungünstige Prognose, so dass bei ihnen die Möglichkeit einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden sollte. Diese ist abzuwägen z. B. gegen die Teilnahme an Studienprotokollen mit innovativen Medikamenten oder eine eher palliativ ausgerichtete Therapie.

Als 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 Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie, und zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und zur allogenen Transplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern. Das IQWiG konnte jedoch nur zu einer dieser Fragestellungen, d. h. zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender Studien identifizieren: Insgesamt wurden 8 Studien, in denen 454 Patienten untersucht wurden, in die Bewertung einbezogen. Aus den eben genannten Studien ließ sich weder ein Beleg für noch ein Hinweis auf einen zusätzlichen Nutzen oder einen Schaden der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Transplantation mit einem verwandten Spender ableiten.

⁵³ Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010

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 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 mit (mehrfach) rezidiviertem oder therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom bei Fehlen von Therapiealternativen eine potenziell kurative Therapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation – auch mit nicht verwandtem Spender – anzubieten. Die europäischen Fachgesellschaften EBMT und ESMO und die deutsche Fachgesellschaft DGHO sehen in einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation eine Therapieoption für ausgewählte, insbesondere junge, chemosensitive Patientinnen und Patienten mit umfangreich vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom nach Ausschöpfung der Optionen der Standardtherapie.

Dass eine allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl ist, zeigt sich auch in der Zahl der dem deutschen Stammzellregister DRST gemeldeten Fälle (im Jahr 2009 wurden 26 Patienten mit Hodgkin-Lymphom und allogener Transplantation dokumentiert).

Eine allogene SZT mit nicht verwandtem Spender kommt für alle Patienten in Betracht, die über keinen HLA-identischen Familienspender verfügen. Aufgrund der aktuellen Erkenntnislage ist davon auszugehen, dass Behandlungsergebnisse und Prognosefaktoren bei HLA-identischem Geschwisterspender und gut HLA-angepasstem nicht verwandtem Spender vergleichbar sind. Neben den für eine allogene Stammzelltransplantation allgemein gültigen Prognosefaktoren sind insbesondere die speziell bei allogener SZT von Patienten mit Hodgkin-Lymphom identifizierten Prognosefaktoren zu berücksichtigen. In mindestens 2 Analysen, die zusammen mehr als 500 Patienten eingeschlossen hatten, wurden übereinstimmend ein Ansprechen auf Chemotherapie und ein guter Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) als günstige Voraussetzungen für eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation ermittelt.

Ergebnisse mehrerer Analysen mit insgesamt ca. 700 eingeschlossenen Patienten 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.

Es besteht noch erheblicher Forschungsbedarf zur Weiterentwicklung der Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom mit allogener Stammzelltransplantation. Nutzen und Risiken dieser Behandlung können bei älteren Patienten nicht bewertet werden, sämtliche in die EBMT- und CIBMTR-Registerstudien eingeschlossenen Patienten waren bei einem medianen Alter von ca. 30 Jahren jünger als 60 Jahre. Ein einheitliches Konditionierungsprotokoll wurde bislang nicht definiert. Für Patienten mit refraktärer Erkrankung wurde bislang kein Protokoll mit ausreichender Wirksamkeit beschrieben. Völlig offen ist die Frage, ob bei bestimmten Patienten mit besonders ungünstiger Prognose mit einer allogenen SZT im Vergleich zum Standard mit autologer SZT ein günstigeres Behandlungsergebnis zu erzielen ist.

Wenn immer möglich sollte die Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit Hodgkinlymphom deshalb unter Teilnahme an klinischen Studien durchgeführt werden. Dadurch wird ein besserer Patientenschutz gewährleistet und es wird unter strukturierten Bedingungen ein wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn möglich.

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.

B-6 Anhang

B-6.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-6.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Bekanntmachungen

■ **Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung**

**Bekanntmachung [1117 A]
der aktuellen Beratungsthemen
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 Abs. 7
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
(Krankenhausbehandlung)**

Vom 17. August 2004

Gemäß Nummer 4 der „Verfahrensregeln zur Beratung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V“ veröffentlicht der Gemeinsame Bundesausschuss diejenigen neuen und bereits erbrachten Methoden, die aktuell zur Überprüfung nach § 137c SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 Abs. 7 SGB V vom 17. August 2004 wird in den nächsten Monaten folgendes neue Thema indikationsbezogen beraten:

Behandlung mit Stammzelltransplantation

Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkatalogs des Ausschusses bis zum 31. Dezember 2004 einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie beim

Gemeinsamen Bundesausschuss

Abteilung II

Postfach 17 63

53707 Siegburg

Telefon: 0 22 41/93 88 20.

Siegburg, den 17. August 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 Abs. 7 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Dr. P o l o n i u s

B-6.1.2 Fragenkatalog zur Stellungnahme



Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V

12.10.2004

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkatalogs zur Behandlung mit Stammzelltransplantation

Gemäß § 137c SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, darauf hin, 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 diesen Kriterien nicht entspricht, darf sie im Rahmen einer Krankenhausbehandlung zu Lasten der Krankenkassen nicht erbracht werden.

Da die Beratung der Stammzelltransplantation indikationsbezogen erfolgt, ist es erforderlich, dass Sie die Einzelindikation benennen, zu der Sie Ihre Stellungnahme abgeben. Sollten Sie zu mehreren Indikationen Stellung nehmen wollen, bitten wir Sie, diesen Fragenkatalog für jede Indikation einzeln zu beantworten. Möchten Sie zu einer weiteren Indikation Stellung nehmen, so benennen Sie auch diese. Bitte fokussieren Sie Ihre Stellungnahme insbesondere auf das spezielle, krankenhausspezifische Patientenkontext und machen Sie weiterhin Angaben über die für die Methode notwendige Strukturqualität.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 7 SGB V sind die wissenschaftlichen Belege (Studien, wiss. Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wissenschaftlichen Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Stammzelltransplantation maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Folgende Indikationen für eine Behandlung mit Stammzelltransplantation werden beraten:

Verfahren	Indikation
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) refraktäres Rezidiv • Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder intermediärem Malignitätsgrad bei refraktärem Rezidiv • Hodgkin-Lymphom • chronisch lymphatische Leukämie (CLL) • Multiples Myelom • schwere aplastische Anämie
Allogene Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender	<ul style="list-style-type: none"> • Multiples Myelom, alle Stadien
Autologe Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML) • chronisch lymphatische Leukämie (CLL) • solide Tumoren (Weichteilsarkome, Brustkrebs)
Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (allogen)	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML) • Non-Hodgkin-Lymphom • Multiples Myelom
Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation (autolog)	<ul style="list-style-type: none"> • Solide Tumoren (Brustkrebs)
In-vitro-Aufbereitung	<ul style="list-style-type: none"> • akute myeloische Leukämie (AML) • akute lymphatische Leukämie (ALL) • chronisch myeloische Leukämie (CML)
Mehrfachtransplantationen	<ul style="list-style-type: none"> • Non-Hodgkin-Lymphom • Multiples Myelom

Fragenkatalog zur Stammzelltransplantation

0. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. Indikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung (Indikation)?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o. g. Erkrankung?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise) in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der Stammzelltransplantation zu erreichen?
5. Wie ist die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden (und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf)?
6. Ist die Stammzelltransplantation alternativ oder additiv anzuwenden?
7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
8. Können durch die Stammzelltransplantation Risiken oder Nebenwirkungen anderer (etablierter) Behandlungsmethoden vermieden werden?
9. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Stammzelltransplantation verbunden?
10. Welchen Einfluss hat die Stammzelltransplantation auf die Lebensqualität der Patienten?

Ergänzende Fragen zur Anwendung

11. Gibt es verschiedene Stammzellquellen und Transplantationsverfahren und welche sind als optimal anzusehen?
12. Welche strukturellen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
13. Welches Therapieschema muss in welchem Stadium der o.g. Erkrankungen eingehalten werden und wie ist dieses belegt?
14. Gibt es innerhalb der Indikation (Erkrankung) unterschiedliche Subgruppen bzw. Prognosefaktoren (z.B. Immunphenotypisierung, Genexpressionsprofile), die relevant sind in Hinblick auf die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation?
15. Gibt es in Bezug auf die hier gestellten Fragen zur Stammzelltransplantation wesentliche Unterschiede zwischen der Behandlung von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen?
16. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

17. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. genannten Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
18. Ist angesichts der Behandlungsalternativen die Stammzelltransplantation erforderlich und wenn ja, warum?
19. Ist die Behandlung der o.g. Erkrankung mittels Stammzelltransplantation stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

20. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?
21. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der Stammzelltransplantation (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)?
22. Wie sind die Kosten der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen (etablierten) Methoden?
23. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der Stammzelltransplantation vermieden werden im Vergleich zu etablierten Verfahren?

Weitergehende Stellungnahmemöglichkeit

24. Gibt es weitere Aspekte der Stammzelltransplantation, zu denen Sie Stellung nehmen möchten und die nicht im Fragebogen explizit abgefragt werden?

B-6.1.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen nach der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

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 Kinder Würzburg e.V.	Christel Lochner	Bezug auf den Antrag des VdAK vom 29.04.04	
Heinrich Heine Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	Dr. Gabriele Calaminus	Hochdosistherapie mit Stammzell oder Knochenmarksrescue	Keimzelltumore im Kindes- und Jugendalter

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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 mit dosis- reduzierter Konditionie- rung	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-Hodgkin Lymphome im Kindes- und Jugendalter: - Rezidiv/Progress während/nach front-line Therapie - refraktäres vitales Restlymphom nach front-line Therapie

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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 befindlicher 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 dosisreduzierter Konditionierung	Akute myeloische Leukämie (AML)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
			Solide Tumoren (Weichteilsarkome und Brustkrebs)
		SZT mit dosisreduzierter Konditionierung	NHL
		SZT mit dosisreduzierter 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	Akute lymphatische Leukämie refraktäres

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
		verwandtem Spender	Rezidiv
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Non-Hodgkin-Lymphom mit hohem oder 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)

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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, Homburg	Prof. Dr. N. Graf		Nephroblastom
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.

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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	

B-6.2 Beauftragung und Abschlussbericht des IQWiG

B-6.2.1 IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation

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 beigefügt.

Die Beratung wurde am 11.11.2004 öffentlich angekündigt. Der beigefügte Fragenkatalog diene Interessierten zur Strukturierung ihrer Stellungnahmen. Die beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen sind ebenfalls beigefügt.

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

B-6.2.2 Abschlussbericht des IQWiG „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“

Der Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“ (Auftrag N05-03F, Version 1.0, Stand: 02.08.2010) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar:

<https://www.iqwig.de/n05-03f-allogene-stammzelltransplantation-mit.986.html?tid=1184>

abgerufen am 11.07.2011.

B-6.2.3 Formale Abnahme des IQWiG-Abschlussbericht „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“

Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom

IQWiG-Bericht	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom vom 02.08.2010
Auftraggeber:	G-BA gem. § 91 Abs. 2 SGB V Beschluss vom 15.03.2005
Inhaltliche Vorbereitung	UA MB (stationär) Beratung im UA MB (stationär) am 22.11.2005: Konkretisierung
Überprüfung erfolgt durch:	UA MB (sektorübergreifend)
<u>Auftragsgegenstand:</u>	
„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.“	

Ergebnis der formalen Prüfung

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 07.04.2011 die formale Annahme des IQWiG-Abschlussberichts „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“ vom 02.08.2010 mit folgendem Ergebnis beraten:

Der IQWiG-Abschlussbericht wird formal abgenommen und als eine Grundlage für die weiteren Beratungen herangezogen. Einschränkend stellt die DKG fest, dass aufgrund der im Bericht dargestellten Angaben zum Fachgebiet der externen Sachverständigen nicht ersichtlich ist, ob neben der methodischen auch die notwendige hämatologisch-onkologische Expertise bereits vor dem externen Review bei der Berichtserstellung eingebunden wurde.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Der Teil C dieses Berichtes befasst sich mit der sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

Ob eine Behandlung ambulant oder stationär durchgeführt werden kann ist u.a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.

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

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Anwendung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender für die Patientinnen und 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 des komplexen Behandlungsgeschehens und der ständigen Weiterentwicklung der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen, zumal keine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbaren Arbeiten hierzu vorlagen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet.

D Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung

D-1 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>

Die Stellungnahmeberechtigten erhielten folgende Unterlagen: Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung mit den zugehörigen Tragenden Gründen und Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 11.06.2012).

D-2 Würdigung der Stellungnahmen

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.

D-3 Mündliche Stellungnahme nach 1. Kap. § 12 VerfO

Die Bundesärztekammer hat im Begleitschreiben ihrer Stellungnahme vom 31.08.2012 mitgeteilt, dass sie auf ihr Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet.

Vor diesem Hintergrund und dem Umstand, dass 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.

D-4 Anhang

D-4.1 Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 31.08.2012



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim
Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen

Berlin, 31.08.2012

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 02.08.2012 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender beim Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen - aufgefordert. Der G-BA hatte dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Auftrag zur Nutzenbewertung verschiedener Formen allogener Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie und zur Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und zur allogenen Transplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern erteilt. Aus den ausgewerteten Studien war u. a. zu erkennen, dass die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung im Vergleich zur alleinigen chemo- und/oder strahlentherapeutischen Behandlung bei Patienten mit umfangreich vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom das Gesamtüberleben deutlich verbesserte. Das IQWiG folgert, dass es gerechtfertigt sei, Patienten 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 durch das IQWiG berücksichtigte der G-BA retrospektive Registeranalysen, die Anhaltspunkte für wichtige prognostische Faktoren zur Auswahl potentiell geeigneter Patienten für die allogene Stammzelltransplantation aufzeigen. Die Ergebnisse weisen laut G-BA darauf hin, dass Patienten mit rezidiviertem Hodgkin-Lymphom und günstiger Prognosefaktorkonstellation nach dosisreduzierter allogener Stammzelltransplantation deutlich höhere Langzeitüberlebensraten erreichen als Patienten ohne allogene Stammzelltransplantation. Deshalb, so der G-BA, 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. Trotz der großen Verbesserungen der Überlebenschancen der Patienten durch medikamentöse Therapie, Strahlentherapie und Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation stelle für einen Teil der Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium die allogene Stammzelltransplantation wahrscheinlich die einzige Therapieoption mit kurativen Potenzial dar.

Der Beschlussentwurf sieht daher vor, die Leistung „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen“ in seiner „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ als erforderliche Behandlungsmethode einzustufen.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer begrüßt den Beschlussentwurf und hat keine Änderungshinweise.

Berlin, 31.08.2012



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Kommissarischer Leiter Dezernat 3

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die Häufigkeit wird mit etwa 2-3/100.000 Einwohnern/Jahr angegeben. Das Robert-Koch-Institut nennt 2000 Neuerkrankungen im Jahr.⁵⁴ 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 bis Jahre zum Tode. Die Behandelbarkeit ist gegeben.

Die Behandlung der Hodgkin-Lymphome erfordert eine streng stadienadaptierte, interdisziplinär verankerte, multimodale Therapie, die den Verlauf und patientenindividuelle Aspekte wie Vor- und Begleiterkrankungen, die bisherigen Therapieformen und den Allgemeinzustand berücksichtigt. Etablierte Standards in der Primärtherapie sind die Bestrahlung und die Chemotherapie. Bei frühen Stadien werden Bestrahlung und Chemotherapie in der Regel kombiniert, in fortgeschritteneren 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 Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Patienten, die nach autologer Stammzelltransplantation ein weiteres Rezidiv erleiden, haben in der Regel eine sehr ungünstige Prognose, so dass bei ihnen die Möglichkeit einer Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden sollte. Die Tatsache, dass die Chemotherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl darstellt, zeigt sich auch in der Zahl der dem deutschen Stammzellregister DRST gemeldeten Fälle (im Jahr 2009 wurden 26 Patienten mit Hodgkin-Lymphom und allogener Stammzelltransplantation dokumentiert).

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 allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Vergleich zur Chemotherapie ohne Stammzellsupport und im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation. Das IQWiG konnte jedoch nur zu einer der multiplen Fragestellungen, nämlich zum Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem versus nicht verwandtem Spender Studien identifizieren: Insgesamt wurden 8 Studien, in denen 454 Patienten untersucht wurden, in die Bewertung einbezogen.

⁵⁴ Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010

Aus den ebengenannten Studien ließ sich weder ein Beleg für noch ein 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 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 mit (mehrfach) rezidiertem oder therapierefraktärem Hodgkin-Lymphom aufgrund mangelnder Therapiealternativen eine potenziell kurative Therapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation – auch mit nicht verwandtem Spender – anzubieten.

In der Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft *EBMT* sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie *DGHO* wird der allogenen Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit Hodgkin-Lymphom und chemosensitivem Rezidiv bei einem Remissionsstatus \geq CR2 der Status klinische Option zugesprochen. Bei refraktärem Status eines Hodgkin-Lymphoms wird eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation als „in Entwicklung befindlich“ eingeordnet und eine Beschränkung auf klinische Studien empfohlen.⁵⁵ In der Leitlinie der europäischen, medizinisch-onkologischen Fachgesellschaft *ESMO* findet die allogene Stammzelltransplantation in Kombination mit einer dosisreduzierten Konditionierung bei jungen chemosensitiven Patienten in guter gesundheitlicher Gesamtverfassung in der Rezidivsituation Erwähnung. Die *ESMO* stellt fest, dass keine Standardbehandlung für Patienten existiert, die nach Hochdosis-Chemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv erleiden. Eine Therapieentscheidung habe in solchen Fällen individuell zu erfolgen. Eine Differenzierung innerhalb der Empfehlung in verwandte oder nicht verwandte Spender findet in den genannten Leitlinien nicht statt.

Bei der Bewertung sektorspezifischer Aspekte zeigte sich, dass die Schwere der Erkrankung sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender bei Hodgkin-Lymphom ergeben, eine Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bedingen. 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.

Es besteht noch erheblicher Forschungsbedarf zur Weiterentwicklung der Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom mit allogener Stammzelltransplantation. Wenn immer möglich sollte die Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation von Patienten mit Hodgkin-Lymphom deshalb unter Teilnahme an klinischen Studien durchgeführt werden. Da-durch ist unter strukturierten Bedingungen ein wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn möglich.

⁵⁵ Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):219-34. Epub 2009 Jul 6.

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 und bei Vorliegen entsprechend günstiger Prognosefaktoren rechtfertigen.

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.

F Bürokratiekostenermittlung

Die Verfahrensordnung des G-BA wurde mit Wirkung vom 17. August 2012 im Kapitel 1 um den § 5a „Verfahren der Bürokratiekostenermittlung“ ergänzt.

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.