



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

***Stammzelltransplantation  
bei akuten Leukämien bei Erwachsenen:***

- **Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie**

**Abschlussbericht**

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

**19. Oktober 2011**

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Wegelystraße 8

10623 Berlin

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen</b>	<b>1</b>
1.1	Gesetzliche Grundlagen	1
1.2	Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses	1
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b>	<b>2</b>
2.1	Behandlungsmethode autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie	2
2.2	Begründung zum Ausschluss der autologen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen	2
2.3	Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer	4
<b>3</b>	<b>Verfahrensablauf</b>	<b>5</b>
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	5
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	6
<b>4</b>	<b>Fazit</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Beschluss</b>	<b>7</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>8</b>
6.1	Antrag des VdAK e. V. und AEV e. V.	8
6.2	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V durch das BMG	16
6.3	Veröffentlichung des Beschlusses	17
<b>B</b>	<b>Sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit</b>	<b>18</b>
<b>I.</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>19</b>
<b>1</b>	<b>Vorwort</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>Medizinische Grundlagen</b>	<b>21</b>
3.1	Akute Leukämien	21
3.2	Stammzellquellen	23
3.3	Stammzelltransplantation	23
3.3.1	Autologe Stammzelltransplantation	23
3.3.2	Allogene Stammzelltransplantation	24
3.3.3	Weiterentwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation	24

<b>II.</b>	<b>Indikationsspezifischer Teil</b>	<b>27</b>
<b>1</b>	<b>Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie</b>	<b>27</b>
1.1	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie	27
1.1.1	Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht)	27
1.1.2	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichts	29
1.1.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung	29
1.1.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen	40
1.1.5	Anhang zu Kapitel 1.1 – Ergebnisse der Update-Recherchen	42
1.2	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie	76
1.2.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik	76
1.2.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung	76
1.2.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	77
1.2.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	82
1.3	Zusammenfassende Empfehlung: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie	84
<b>III.</b>	<b>Anhang</b>	<b>88</b>
<b>1</b>	<b>Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen</b>	<b>88</b>
<b>2</b>	<b>IQWiG-Auftrag zur Methode Stammzelltransplantation</b>	<b>95</b>
<b>3</b>	<b>Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen</b>	<b>97</b>
<b>4</b>	<b>Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen</b>	<b>97</b>
<b>C</b>	<b>Sektorbezogene Bewertung von Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Gesamtbewertung</b>	<b>103</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>103</b>
<b>2</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Gesamtbewertung</b>	<b>103</b>
2.1	Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit	103
2.2	Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext	105

2.3	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V	109
2.4	Gesamtbewertung	112
<b>3</b>	<b>Anhang (Unterlagen zum Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V)</b>	<b>115</b>
3.1	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG vom 02.03.2010	115
3.2	Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung des GKV-SV vom 11.03.2010	117
3.3	Stellungnahme der Patientenvertretung zur sektorspezifischen Bewertung vom 25.08.2009	120
3.4	Stellungnahme der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V	121

## **A TRAGENDE GRÜNDE UND BESCHLUSS**

### **1 Rechtsgrundlagen**

#### **1.1 Gesetzliche Grundlagen**

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen<sup>1</sup>, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie. Die Durchführung klinischer Studien bleibt gemäß § 137c Abs. 2 SGB V hiervon unberührt.

Die Überprüfung der autologen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie bei Erwachsenen gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) beantragt (s. u. Kapitel 3).

#### **1.2 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 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 Teil A und Teil C dieser Zusammenfassenden Dokumentation beziehen sich auf die seit 01.04.2009 gültige Fassung. Die Paragraphenverweise in Teil B beziehen sich entsprechend dem damaligen Beratungszeitpunkt auf die bis zum 31.03.2009 gültige Fassung<sup>2</sup>. Aus der Neufassung der Verfahrensordnung und den darauf folgenden Änderungsbeschlüssen ergeben sich keine inhaltlichen Änderungen für das vorliegende Beratungsverfahren.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Fassung vom 20.09.2005 - veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 242, Seite 16 998 vom 24.12.2005, zuletzt geändert am 18.04.2006, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 124, S. 4 876 vom 06.07.2006

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Behandlungsmethode autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie**

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

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

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

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

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

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

Es wurden mehrere klinische Studien in die Bewertung einbezogen, die den Behandlungserfolg einer autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Konsolidierungschemotherapie bei ALL in erster kompletter Remission (vollständige Rückbildung der Leukämie) verglichen. Durch eine Konsolidierungschemotherapie soll das Rückfallrisiko vermindert werden. Für den Endpunkt „krankheitsfreies bzw. rückfallfreies Überleben nach 3 Jahren“ wurde vom IQWiG eine Metaanalyse durchgeführt, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsformen nachweisen ließen. Auch für die anderen Endpunkte, wie „Gesamtüberleben“, „Rate tödlicher behandlungsbedingter Komplikationen“ oder „Rezidivrate“ ist in der Gesamtschau der Studienergebnisse kein Vorteil einer autologen Stammzelltransplantation belegt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der biometrischen Studiendesigns ist nicht einmal eine Gleichwertigkeit der autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Konsolidierungschemotherapie gesichert, wie das IQWiG im Fazit seines Gutachtens

feststellt. Im Rahmen einer aktualisierenden Literaturrecherche hat der G-BA die Ergebnisse der bisher mit Abstand größten und gleichzeitig aktuellsten randomisierten und kontrollierten Studie ausgewertet (Goldstone AH et al., Blood 111: 1827-1833, 2008). Diese hat ergeben, dass die antileukämische Wirksamkeit einer konventionellen medikamentösen Therapie (Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie) einer Behandlung mit autologer SZT überlegen ist, so dass sich für die autologe SZT ein statistisch gesicherter Nachteil für die Endpunkte rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben ergibt.

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

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

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

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

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

Es kann sich im Einzelfall bei einer ALL ergeben, dass aufgrund spezifischer, individueller Umstände andere Behandlungsalternativen nicht anwendbar sind oder nicht in Betracht gezogen werden können. Damit ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass Patientinnen und



Patienten einen verfassungsrechtlich begründeten Anspruch auf die Behandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation haben. Auch diese Patienten sollten, wo immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden. Da der G-BA generalisierende Richtlinienentscheidungen trifft, sind diese Einzelfälle nicht von dem Ausschluss betroffen (vgl. hierzu nun die klarstellende Neuregelung in § 2 Abs. 2 der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung). Die sich aus dem Verfassungsgerichtsbeschluss vom 6.12.2005 (Az. 1 BvR 347/98) ableitenden beruflichen Pflichten der Leistungserbringer sind zu beachten.

### **2.3 Würdigung der Stellungnahme der Bundesärztekammer**

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

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

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

Generell sei zur Stellungnahme der BÄK angemerkt:

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

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

### **3 Verfahrensablauf**

#### **3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Die Überprüfung der autologen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie gemäß § 137c SGB V wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) zusammen mit weiteren Indikationen beantragt (vgl. Anhang A, 5.1) und in der Folgezeit aufgenommen.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragte am 15.03.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 139 a Abs. 3 Nr. 1 SGB V mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur in Hinblick auf Nutzen und Risiken. Das IQWiG hat am 30.03.2007 seine Ergebnisse im Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ vorgelegt.

Die sektorenübergreifende Themengruppe Stammzelltransplantation hat den IQWiG-Bericht am 26.08.2008 als auftragsgemäß abgenommen und anschließend inhaltlich kommentiert. Die Themengruppe und später, ab Oktober 2008, die Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation hat ihre diesbezüglichen Beratungsergebnisse sowie die Auswertung der Stellungnahmen und die zusammenfassende sektorübergreifende Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit in einem Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit vom 14.07.2009 dokumentiert (vgl. Teil B). Der Unterausschuss Methodenbewertung hat auf dieser Basis die sektorübergreifende Bewertung am 04.03.2010 beraten.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat auf Basis der Vorarbeiten der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext und die Gesamtbewertung am 04.03.2010 beraten und hat seine beschlussvorbereitenden Beratungen am 02.09.2010 unter Einbezug der Stellungnahme der Bundesärztekammer durchgeführt (vgl. Teil C). Der Unterausschuss Methodenbewertung hat sich intensiv um Konsens bemüht; dabei konnte der Dissens nicht aufgelöst werden. Aus diesem Grund wurden dem Plenum dissente Beschlussentwürfe vorgelegt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21.10.2010 vor dem Hintergrund einer zum damaligen Zeitpunkt noch ausstehenden Beschlussfassung des G-BA zum grundsätzlichen Umgang mit Einzelfällen in Zusammenhang mit dem BVerfG-Beschluss vom 06.12.2005 („Nikolausbeschluss“) die Beschlussfassung vertagt.

Vor Abschluss der Beratungen, im November 2010, hat die AG Stammzelltransplantation zur Aktualisierung der Evidenzgrundlage eine zusätzliche Update-Recherche durchgeführt, deren Ergebnisse in Teil B dieser Dokumentation dargestellt und in die weiteren Beratungen integriert wurden.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat das Thema nochmals in seiner Sitzung am 09.06.2011 beraten. Da keine einvernehmliche Position erzielt werden konnte, wurden dem Plenum dissente Beschlussentwürfe vorgelegt.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21.07.2011 den in Kapitel 5 abgebildeten Beschluss gefasst.

### **3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V**

Der Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 16.03.2010 die Zusammenfassende Dokumentation - Stand: 04.03.2010 -, welche den Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit beinhaltet, sowie der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG vom 02.03.2010, der Vorschlag zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung des GKV-SV vom 11.03.2010 und die Stellungnahme der PatV vom 25.08.2009 übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 20.04.2010 eine Stellungnahme abgegeben. Die Stellungnahme wurde in die weiteren Beratungen einbezogen (vgl. Teil A Kap. 2.3 und 3.1 und Teil C Kap 2.3).

## **4 Fazit**

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

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

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

## 5 Beschluss

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

Vom 21. Juli 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2011 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz. 2011 S. 1342) und am 16. Dezember 2010 (BAnz. 2011 S. 2555), wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 der Richtlinie („Ausgeschlossene Methoden“) wird folgende Nummer 14 angefügt:  
„14 Stammzelltransplantation  
14.1 Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.




Berlin, den 21. Juli 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 6 Anhang

### 6.1 Antrag des VdAK e. V. und AEV e. V.

	<small>Verband der Angestellten- Krankenkassen e.V.</small>		<small>AEV - Arbeiter- Ersatzkassen- Verband e.V.</small>	
<b>Grundsatzfragen der medizinischen Versorgung/ Leistungen</b>				
<u>VdAK / AEV • 53719 Siegburg</u>				
An den Stellvertretenden Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses Herrn Prof. Dr. M.-J. Polonius Postfach 1763  53707 Siegburg		Frankfurter Straße 84 53721 Siegburg Telefon: (0 22 41) 1 08-0  Ihr Ansprechpartner: Dr. med. Axel Meessen  Unser Zeichen: 21G/Me Durchwahl: (0 22 41) 1 08-330 Telefax: (0 22 41) 1 08-248 E-Mail: axel.meessen@vdak-aev.de  29.04.2004		

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

Sehr geehrter Herr Professor Polonius,

Anwendungsgebiete und Indikationen der **Stammzelltransplantation** haben sich in den letzten Jahren erweitert. Bei Stammzelltransplantation muss unterschieden werden zwischen der **allogenen** (Stammzelltransplantat stammt von einem gesunden Spender) und der **autologen** (Verwendung patienteneigener Stammzellen) Transplantation. Beide Formen ermöglichen bei malignen Erkrankungen, insbesondere hämatologischen Neoplasien (Leukämien, Lymphome), eine Dosissteigerung von zytostatischer Chemotherapie und Bestrahlung in den **myeloablativen Bereich**. Mit „myeloablative“ 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, fortgeschritteneres Stadium, allogene Transplantation mit Geschwisterspender
- Multiples Myelom, alle Stadien, allogene Transplantation mit Geschwisterspender.

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

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

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

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

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

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

#### Neue Transplantationsmethoden

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



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

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

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

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

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

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

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

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

- Non-Hodgkin-Lymphom
- Multiples Myelom

#### **Nutzen der Stammzelltransplantation im Vergleich zu anderen Methoden**

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

#### **Häufigkeit der Erkrankung**

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

### **Spontanverlauf**

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

### **Diagnostische und therapeutische Alternativen**

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

### **Ökonomische Relevanz**

#### **Kostenabschätzung für den einzelnen Patienten**

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

#### **Kosten-/Nutzenabwägung**

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

#### **Antrag zur Beratung**

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

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

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

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

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

Mit freundlichen Grüßen  
In Vertretung

  
Dr. med. Axel Meeßen

Anlagen

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

27/09/2011 17:53 030184413788 BMG REFERAT: 213 S. 01/01



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Walter Schmitz  
HAUSANSCHRIFT Röchusstraße 1, 53123 Bonn  
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn  
TEL +49 (0)228 99 441-3103  
FAX +49 (0)228 99 441-4924  
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de  
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 27. September 2011  
AZ 213 - 21432 - 34

vorab per Fax: 030 - 275838105

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 21.07.2011  
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie  
(ALL) bei Erwachsenen:**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 21.07.2011 zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Das Bundesministerium für Gesundheit geht dabei davon aus, dass der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vom GKV-Spitzenverband angekündigten Berichterstattung über die im Einzelfall erfolgte Leistungsgewährung ausgeschlossener Methoden nach den Kriterien des BVerfG-Beschlusses vom 06.12.2005 überprüfen wird, ob aufgrund der Erkenntnisse aus diesem Bericht die Definition einer Patientengruppe in einer abstrakteren generellen Ausnahmeregelung möglich ist.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

### 6.3 Veröffentlichung des Beschlusses

BAnz. Nr. 158 (S. 3654) vom 19.10.2011

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung [1242 A]  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung  
der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Autologe Stammzelltransplantation  
bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)  
bei Erwachsenen**

Vom 21. Juli 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2011 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 20. Januar 2011 (BAnz. S. 1342) und am 16. Dezember 2010 (BAnz. 2011 S. 2555), wie folgt zu ändern:

I.  
In § 4 der Richtlinie („Ausgeschlossene Methoden“) wird folgende Nummer 14 angefügt:

„14 Stammzelltransplantation

14.1 Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Juli 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hess

**B SEKTORÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT**

***Stammzelltransplantation  
bei akuten Leukämien bei Erwachsenen:***

- **Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie**

Bericht zur sektorenübergreifenden Bewertung  
von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

## I. ALLGEMEINER TEIL

### 1 Vorwort

Der vorliegende Bericht „Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie“ befasst sich mit der sektorenübergreifenden Darstellung des Nutzens und der Notwendigkeit. Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt.

Aussagen zur sektorbezogenen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit werden in einem nächsten Schritt erarbeitet werden.

Der Auftrag an das IQWiG umfasste für den Bereich der akuten Leukämien folgende Indikationen:

- Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie
- Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter lymphatischer Leukämie
- Stammzelltransplantation mit In-vitro-Aufbereitung des Transplantats bei akuter myeloischer Leukämie
- Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter lymphatischer Leukämie (refraktäres Rezidiv)
- Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei akuter myeloischer Leukämie
- Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie
- Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei akuter myeloischer Leukämie

Das beauftragte IQWiG erstellte nach umfangreicher Bearbeitung der Fragestellung einen Abschlussbericht für die o. g. Indikationen, der formal abzunehmen und ggf. inhaltlich zu kommentieren war. Hierfür wird ein modularer Aufbau gewählt, dessen „innerer Kern“ durch den Abschlussbericht des IQWiG gebildet wird.

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine kurze Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichts dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Erwachsenen werden in diesem Bericht erläutert und ggf. durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im IQWiG-Bericht aufgegriffen.



Aufgrund der Heterogenität der Indikationen und der Komplexität der Thematik wird für die sektorenübergreifende Bewertung und deren Abbildung in einem Bericht eine Unterteilung der o. g. Indikationen vorgenommen. Dieser Bericht behandelt im indikationsspezifischen Teil (II.) die Indikation autologe Stammzelltherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Im Allgemeinen Teil (I.) werden unter 3. die medizinischen Grundlagen für den Bereich der akuten Leukämien insgesamt auf Basis der entsprechenden Ausführungen des IQWiG-Abschlussberichts dargestellt.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wird ebenfalls in diesem Bericht dargestellt.

## 2 Aufgabenstellung

Die Überprüfung der Stammzelltransplantation, Teilindikationen akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen gemäß § 137 c SGB V3 wurde mit Datum vom 29.04.2004 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt und in der Folgezeit aufgenommen.

Das Thema wurde im Bundesanzeiger Nr. 2004/214, Seite 22 729 vom 11.11.2004, in der Zeitschrift „Das Krankenhaus“ 12/2004, Seite 1049 und im Deutschen Ärzteblatt Jg. 101, Heft 47 vom 19.11.2004, Seite A3219 mit der Bitte um Stellungnahme veröffentlicht.

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

Dieser Bericht umfasst die formale Abnahme des IQWiG-Berichts, dessen inhaltliche Kommentierung, die Auswertung der beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingegangenen Stellungnahmen und die zusammenfassende sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und Notwendigkeit für die autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie. Bedingt durch den längeren Verlauf der Beratung wurde eine Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt.

---

<sup>3</sup> i.d.F. des GKV-Gesundheitsreformgesetzes vom 22.12.1999 (BGBl I 2626, 2639); geändert durch Art.1 Nr.6 Fallpauschalengesetz vom 23.4.2002 (BGBl I 1412)

### 3 Medizinische Grundlagen<sup>4</sup>

#### 3.1 Akute Leukämien

Leukämien sind definiert als maligne Transformation hämatopoetischer oder lymphatischer Stammzellen mit Proliferation und Akkumulation neoplastischer Zellen. Abhängig von der Verlaufsform werden die Leukämien in akute und chronische Formen unterteilt. Die akuten Leukämien unterteilen sich wiederum in die akute lymphatische Leukämie (ALL) und die akute myeloische Leukämie (AML).

Die ALL gehört zu den relativ seltenen Neoplasien. Die Inzidenz liegt bei ca. 1 Fall auf 100 000 Personen pro Jahr, erreicht aber bei Kindern im Alter zwischen 2 und 10 Jahren sowie in der 8. Lebensdekade ein Inzidenzmaximum von 3-4 pro 100 000. Der ALL liegt eine maligne Veränderung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen zugrunde, die sich durch unkontrollierte Zellteilung und Ausschwemmung der unreifen Vorläuferzellen ins periphere Blut als hämatopoetische Insuffizienz manifestiert. Unbehandelt führt die ALL innerhalb weniger Monate nach Diagnosestellung zum Tod.

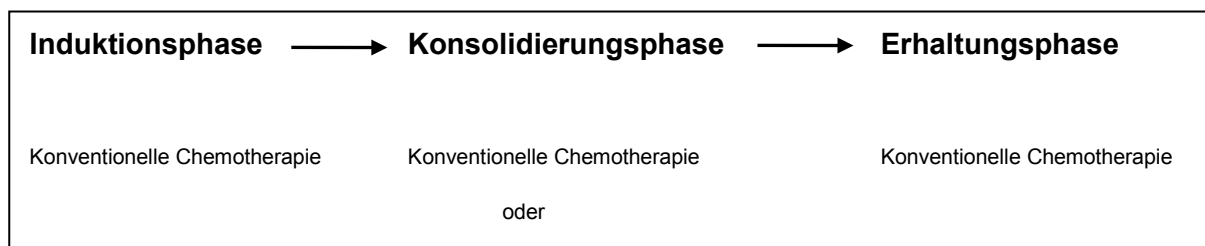
Basis der Behandlung ist eine Chemotherapie, die sich aus einer Induktions- und einer Konsolidierungstherapie und ggf. aus einer Erhaltungstherapie zusammensetzt. Dabei bestehen große Unterschiede in der Behandlung von Kindern und Erwachsenen sowohl in Bezug auf das Protokoll als auch auf die Prognose: Während bei Kindern Remissionsraten von weit über 90% und ein krankheitsfreies Überleben von 80% nach 5 Jahren erreicht werden, können bei Erwachsenen nur etwa 80% der Patienten in Remission gebracht werden und die Rate für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren liegt bei 30-40%. Alternativ wird eine Stammzelltransplantation bei verschiedenen Patientengruppen in der Konsolidierungsphase durchgeführt (Abb. 1). Obwohl die Stammzelltransplantation als integraler Bestandteil der Behandlung angesehen wird, besteht noch weiterer Klärungsbedarf hinsichtlich des Zeitpunkts, der Modalitäten und der profitierenden Patientengruppen, so dass sie bisher nur bei Patienten mit erhöhtem Risikostatus oder minimaler Resterkrankung eingesetzt wird. Bisher gilt die Transplantation nur für Patienten unter 55-65 Jahren als geeignet, so dass in der Regel ältere Patienten ausschließlich mit Chemotherapie behandelt werden. Es liegen Hinweise darauf vor, dass gerade diese Altersgruppe stark von neueren Entwicklungen wie hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Tyrosinkinaseinhibitoren und monoklonalen Antikörpern profitiert. Außerdem soll durch weitere Modifikationen der Transplantationsverfahren wie z. B. die dosisreduzierte Konditionierung (s. u.) die Transplantation auch anderen Patientengruppen angeboten werden können.

Bei der AML unterscheidet man grundsätzlich 2 Formen: die de-novo AML und die sekundäre AML, der beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom vorausgehen kann. Der AML liegt eine maligne Veränderung myeloischer Vorläuferzellen zugrunde, die – wie bei der ALL – eine funktionelle hämatopoetische Insuffizienz zur Folge hat. Die Inzidenz liegt im Durchschnitt bei 2-4 Fällen auf 100 000 Personen pro Jahr, wobei die Inzidenz ab dem 65. Lebensjahr ansteigt.

---

<sup>4</sup> Übernommen aus dem IQWiG Bericht (Kapitel 1 Hintergrund). Änderungen und Ergänzungen sind *kursiv* gekennzeichnet.

Ebenso wie bei der ALL beinhalten die Therapieempfehlungen eine Polychemotherapie, mit der Option einer Stammzelltransplantation (Abb. 1). Dabei weist die allogene Stammzelltransplantation den größten antileukämischen Effekt auf; die genauen Vorteile der allogenen oder autologen Stammzelltransplantation gegenüber der Chemotherapie wurden bisher jedoch noch nicht in großem Rahmen dargestellt. Die Europäische Gruppe für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT) empfiehlt daher eine Transplantation nur für die Patienten, die nach heutigem Kenntnisstand am meisten davon profitieren: Patienten mit hohem oder mittlerem Risiko, im Rezidiv oder refraktäre Patienten. Eine Einteilung in die Hochrisikogruppe erfolgt je nach Studiengruppe nach folgenden Kriterien: hohe Leukozytenzahl, zytogenetische Aberrationen, prädisponierende hämatologische Erkrankung, spätes Erreichen einer Remission oder minimale Resterkrankung.



**Abbildung 1:** Einsatz der konventionellen Chemotherapie und Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL und AML

Wie bereits erwähnt, stellen sowohl die ALL als auch die AML kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern umfassen unterschiedliche Subgruppen, die auch prognostisch sehr heterogen sind. Für beide Erkrankungen sind neben den oben angegebenen Risikofaktoren das Alter und das Ansprechen auf die initiale Chemotherapie bzw. die Dauer der ersten Remission für die Prognose relevant. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv ist in den ersten 2 Jahren nach der Initialbehandlung am höchsten. Früh auftretende Rezidive sind prognostisch ungünstiger. Der Prozentsatz primär refraktärer Patienten wird in aktuellen Übersichtsarbeiten mit 10-20% angegeben. Bei weiteren 10% sei ein therapierefraktärer Verlauf nach der ersten Remission zu verzeichnen.

Ein weiterer wichtiger prognostischer Faktor für den Patienten sind die Ergebnisse der modernen Labordiagnostik der akuten Leukämien. Neben der Klassifizierung der heterogenen Entitäten nach WHO-Kriterien dienen die molekularen Eigenschaften der malignen Zellen als Grundlage für eine Therapieentscheidung. Sowohl die Erkrankungen als auch ihre Behandlungen haben neben der akuten Lebensbedrohung einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Die Auswirkungen sind multidimensional auf verschiedenen Ebenen: auf physischer Ebene (insbesondere Fatigue, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit), auf psychischer Ebene (insbesondere Ängste, Depressionen) und auf sozialer Ebene (insbesondere Einschränkung bei der Wahrnehmung sozialer Rollenfunktionen, soziale Isolation).

### **3.2 Stammzellquellen**

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat in den letzten 30 Jahren für die Therapie hämatoonkologischer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist heute integraler Bestandteil vieler Therapiekonzepte. Die wichtigste Quelle bei der Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen war ursprünglich das Knochenmark. Zu diesem Zweck wurde dem Spender durch eine Beckenkamm-punktion unter Allgemein-anästhesie Knochenmark entnommen. Die Knochenmarktransplantation wird heute zunehmend durch die periphere Stammzelltransplantation ersetzt.

Die Gewinnung peripherer Stammzellen erfolgt über die Stammzellapherese, d. h. die Stammzellen werden über einen Zellseparator aus dem peripheren Blut herausgefiltert. Das periphere Blut enthält jedoch hämatopoetische Stammzellen nur in geringer Konzentration, so dass zur Gewinnung einer ausreichenden Menge an Stammzellen mehrere Apheresen notwendig sein können. Die Mobilisierung aus dem Knochenmark wird durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren unterstützt. Eine autologe Spende erfolgt in der Regel nach einer Vorbehandlung mit Chemotherapie, die sich je nach Krankheitsbild unterschiedlich zusammensetzen kann. In den meisten bisherigen Studien wurde ein Vorteil im krankheitsfreien Überleben bei gleichzeitig höherer Rate an chronischer GvHD (Erkrankung durch Transplantat-Wirt-Reaktion) nach allogener Transplantation mit peripheren Stammzellen gegenüber Knochenmarksstammzellen festgestellt. Dass die Bedeutung der Stammzellquelle noch nicht endgültig geklärt ist, zeigt eine Studie mit Kindern und Jugendlichen, in der ein Vorteil für die Knochenmarktransplantation im Hinblick auf das krankheitsfreie und Gesamtüberleben berichtet wurde.

Eine dritte Quelle für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen ist das Nabelschnurblut. Der Einsatz von Nabelschnurblut als Stammzellquelle wird zurzeit noch kontrovers diskutiert, die Verwendung für die Stammzelltransplantation bei Erwachsenen scheint wegen der häufig nicht ausreichenden Stammzellzahl limitiert.

### **3.3 Stammzelltransplantation**

Man unterscheidet die autologe und die allogene Stammzelltransplantation.

#### **3.3.1 Autologe Stammzelltransplantation**

Bei der autologen Stammzelltransplantation werden die Stammzellen dem Patienten selbst entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt reinfundiert. Die Entnahme erfolgt zu einem Zeitpunkt, zu dem sich der Patient möglichst in Remission befindet. Der eigentlichen Transplantation der Stammzellen geht eine hochdosierte, in der Regel myeloablative Chemotherapie und/oder Strahlentherapie voraus, die sog. Konditionierungsphase. Die anschließende Stammzelltransplantation dient dazu, das durch die myeloablative Konditionierungstherapie zerstörte Knochenmark zu ersetzen und die therapiebedingte Aplasiephase zu verkürzen.

### 3.3.2 Alloge Stammzelltransplantation

Bei der allogenen Stammzelltransplantation werden dem Patienten die Stammzellen eines anderen, gesunden Stammzellspenders übertragen. Wie bei der autologen Stammzelltransplantation erfolgt auch bei der allogenen Transplantation eine in der Regel myeloablative Konditionierungsbehandlung, die hier 2 Ziele verfolgt: die Eradikation der malignen Zellen und die Immunsuppression des Empfängers, um eine Abstoßungsreaktion gegen das Transplantat zu vermeiden. Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation nach nicht-myeloablativer Konditionierung, siehe Abschnitt 3.3.3.

Sowohl die akute als auch die chronische „Graft-versus-Host-Disease“ (GvHD) stellen nach wie vor eine der schwerwiegendsten Komplikationen der allogenen Stammzelltransplantation dar, die im fortgeschrittenen Stadium tödlich verlaufen können. Die akute GvHD ist die Folge der Aktivierung von T-Zellen des Spenders durch Antigene des Empfängers und betrifft Haut, Darm und Leber. Sie tritt per definitionem innerhalb der ersten 100 Tage auf, während später auftretende Symptome als chronische GvHD bezeichnet werden. Obwohl bei 70 bis 80% der Patienten, bei denen sich in den ersten Wochen nach der Transplantation eine akute GvHD entwickelt, auch eine chronische Form beschrieben wird, ist der kausale Zusammenhang bisher unklar. Bei bis zu 35% der allogenen transplantierten Patienten tritt die chronische GvHD de novo auf. Zur Prophylaxe der GvHD werden daher neben verschiedenen medikamentösen Verfahren sog. in-vitro Aufbereitungsverfahren eingesetzt, mit denen es möglich ist, vor der Transplantation die T-Zell-Last im Stammzelltransplantat zu reduzieren, siehe Abschnitt 3.3.3.

Die allogene Transplantation setzt das Vorhandensein eines gesunden, geeigneten Stammzellspenders voraus. Humane Leukozytenantigene (HLA) steuern im Wesentlichen die Abstoßungsreaktion bei Transplantationen, und Differenzen zwischen Spender und Empfänger bestimmen das Ausmaß der GvHD. Das HLA-System setzt sich aus 2 strukturell ähnlichen Klassen zusammen, die sich durch einen ausgeprägten Polymorphismus auszeichnen. Mit Hilfe von niedrig- bzw. hochauflösenden Testungsverfahren wie z. B. der konventionellen Serologie, der Segregationsanalyse bei verwandten Spendern bzw. der Sequenzierung von HLA-Genorten werden die HLA-Übereinstimmungen bei Spender-Empfänger-Paaren bestimmt. Als HLA-kompatibel werden Spender-Empfänger-Paare bezeichnet, die bezüglich der transplantationsrelevanten HLA-Merkmale (A, B, DRB1, DQB1) übereinstimmen.

Zusätzlich zu diesen Haupthistokompatibilitätsantigenen spielt die Nichtübereinstimmung in Minor-Histokompatibilitätsantigenen bei der Abstoßung des Transplantats und bei der GvHD, aber auch bei der GvL (Transplantat-gegen-Leukämie-Effekt) eine Rolle.

### 3.3.3 Weiterentwicklungen in der allogenen Stammzelltransplantation

Sowohl die Verfahren der autologen als auch der allogenen Stammzelltransplantation wurden entsprechend dem Fortschritt der Supportivtherapie, aber auch der Entwicklung neuer Substanzen kontinuierlich weiterentwickelt. So reduzierte sich beispielsweise in den letzten Jahren die Zahl der Todesfälle durch Infektionen erheblich. Entsprechende Weiterentwicklungen sind ebenfalls bei chemotherapeutischen Verfahren zu berücksichtigen.

Beim Vergleich der Studien aus verschiedenen Jahren ist ferner zu berücksichtigen, dass sich die Indikationsstellung, das Verfahren der Spendersuche (u. a. HLA-Typisierung) und der zugrunde liegenden Risikoklassifikationen sowie die Art des Transplantates (Knochenmark bzw. peripheres Blut) geändert haben.

Solche entwicklungsbedingten Änderungen können die Ergebnisse eines Vergleichs zweier Verfahren erheblich beeinflussen und sollten bei der Beurteilung der Studienergebnisse aus verschiedenen Zeiträumen entsprechend berücksichtigt werden.

Im Folgenden sind die wesentlichen Eckpunkte der auch *im IQWiG-Abschlussbericht* untersuchten „Neuen Verfahren der Stammzelltransplantation“ dargestellt.

### 3.3.3.1 Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation

Eine neue Form der allogenen Transplantation ist die Stammzelltransplantation mit nicht-myeloablativer Konditionierung.

In der Literatur wie auch *im IQWiG-Abschlussbericht* werden unter dem Begriff „Nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ verschiedene Formen einer in der Dosis reduzierten Konditionierungstherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation ("Mini-Transplantation" nach Slavin und hiervon abgeleitete Protokolle) zusammengefasst. Alle diese Verfahren verfolgen einen ähnlichen therapeutischen Ansatz: Sie versuchen, den GvL-Effekt ohne die Nachteile einer primär myeloablativen Konditionierungstherapie zu nutzen. Aufgrund der geringeren Toxizität und der damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrisiken werden die nicht-myeloablativen Verfahren u. a. bei solchen Patienten eingesetzt, welche die Voraussetzungen für eine allogene Stammzelltransplantation mit myeloablativer Konditionierung nicht erfüllen.

Diese nicht-myeloablativen Konditionierungstherapien zeichnen sich durch folgende Merkmale aus:

- reversible Myelosuppression (in der Regel innerhalb von 28 Tagen);
- zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei einem Teil der Patienten Nachweis von Spender- und Empfängerzellen (Chimären);
- geringere Rate der nicht hämatologischen Toxizität.

Für eine erfolgreiche Transplantation muss bei einer nicht-myeloablativen Konditionierung die Zytotoxizität jedoch ausreichend sein, um eine potenziell bestehende Restaktivität maligner Zellen während des Engraftments ausreichend zu kontrollieren, bis der GvL-Effekt wirksam werden kann. Hierfür muss im Rahmen der Konditionierungstherapie auch gewährleistet sein, dass eine sofortige Abstoßung des Transplantats verhindert wird.

Die Transplantation der Spenderstammzellen kann durch immunologische Prozesse sekundär auch zu einer kompletten Zerstörung der Knochenmarkzellen des Empfängers (Myeloablation) führen. Die Verwendung des Begriffs „nicht-myeloablative Stammzelltransplantation“ ist daher umstritten, zumal auch in der Literatur die unterschiedlichen Begrifflichkeiten uneinheitlich verwendet werden.

Unabhängig von dieser Diskussion werden *im IQWiG-Abschlussbericht* alle allogenen Transplantationsverfahren, bei denen die Konditionierungstherapie nicht zu einer Myeloablation führt, der Formulierung des Auftrags durch den G-BA folgend als „nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation“ bezeichnet.

Auf Basis der bisherigen Erfahrungen definierten das „Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)“ und das „National Marrow Donor Program“ folgende Kriterien für Therapieschemata der nicht-myeloablativen Konditionierungstherapie:

- Dosis der Ganzkörperbestrahlung  $\leq 5$  Gy
- Busulfan-Gesamtdosis  $\leq 9$  mg/kg
- Melphalan-Gesamtdosis  $\leq 140$  mg/m<sup>2</sup>
- Thiotepa-Gesamtdosis  $\leq 10$  mg/kg
- Einsatz eines Purinanalogs (Fludarabin, Cladribin oder Pentostatin)

Diese Kriterien des CIBMTR dienen bei dieser Fragestellung der Auswahl von Studien und der Zuordnung der Prüfintervention gemäß Berichtsplan.

### 3.3.3.2 In-vitro Aufbereitung des Transplantats

Die GvHD stellt eine lebensbedrohliche Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation dar, die von T-Zellen im Spendertransplantat vermittelt wird. Als Prophylaxe dienen immunsuppressive Medikamente oder die in-vitro Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat. Grundsätzlich unterscheidet man bei den in-vitro Aufbereitungsverfahren physikalische und immunologische bzw. kombinierte Methoden. Bei einigen Verfahren steht die Negativselektion von Lymphozyten, bei anderen die Positivselektion von Stammzellen im Vordergrund.

Bei den physikalischen Verfahren werden Stammzellen von Lymphozyten anhand ihrer unterschiedlichen Größe und/oder Dichte getrennt. Immunologische Verfahren beruhen auf der Erkennung von Oberflächenantigenen von Lymphozytenpopulationen durch spezifische Antikörper. Durch die komplementvermittelte Lyse der Zellen oder durch die Konjugation der Antikörper mit Immunotoxinen werden durch Antikörper gebundene Lymphozytenpopulationen entfernt, wobei die Spezifität der eingesetzten Antikörper das Spektrum der Subpopulationen bestimmt, die aus dem Transplantat depletiert werden. Man unterscheidet hier Antikörper mit enger (z. B. anti-CD8) bzw. weiter (z. B. anti-CD3) Spezifität. Bei dem kombinierten Verfahren der Positivselektion von Stammzellen werden Antikörper gegen das Oberflächenprotein CD34 eingesetzt, die mit verschiedenen immunologischen oder magnetischen Techniken an eine Matrix gebunden werden, aus der nicht gebundene Zellen durch physikalische Methoden entfernt werden. Weitere, weniger gebräuchliche Verfahren beruhen auf der Agglutination von T-Zellen mit Lektinen.

Die in-vitro Aufbereitung bei der autologen Transplantation, auch als „purging“ bezeichnet, verfolgt das Ziel, maligne, klonogene Zellen aus dem Transplantat zu entfernen. Die eingesetzten Verfahren zur Aufbereitung sind, wie bei der allogenen Transplantation, die Positiv- bzw. Negativselektion von Zellen. Eines der am häufigsten eingesetzten Verfahren ist das chemotherapeutische „purging“. Die am häufigsten eingesetzten Agentien sind 4-Hydroperoxycyclophosphamid und Mafosfamid. Monoklonale Antikörper werden, wie bei der allogenen Transplantation, sowohl zur Negativ- als auch zur Positivselektion von Zellen verwendet.

## II. INDIKATIONSSPEZIFISCHER TEIL

Das IQWiG wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mit Datum vom 15.03.2005 mit der Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur in Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation beauftragt. Anhand des am 08.09.2005 vorgelegten Berichtsplanes wurde bis zum 30.03.2007 der Abschlussbericht zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen gemäß dem Methodenpapier (Version 1.0) des IQWiG erstellt.

Die formale Abnahme des IQWiG-Berichts erfolgte am 26.08.2008 (siehe Anhang formale Abnahme).

### 1 Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie

#### 1.1 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie

##### 1.1.1 Relevante Studien (aus IQWiG-Bericht)

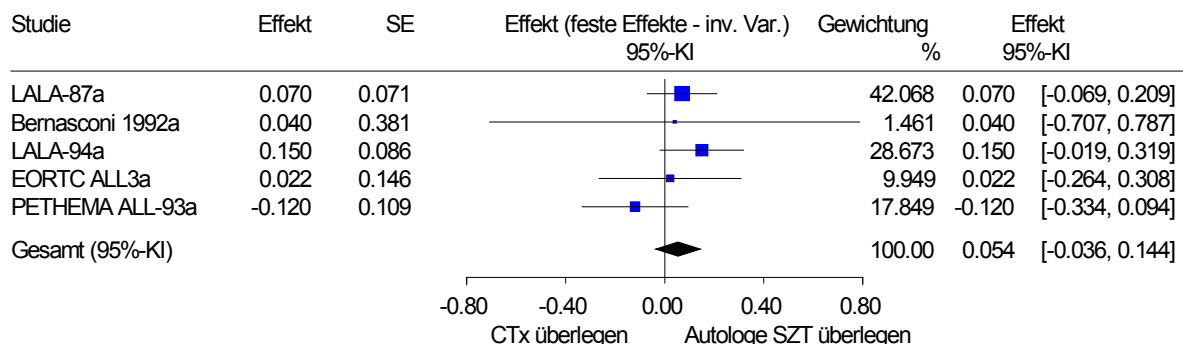
Vom IQWiG wurden insgesamt 7 randomisierte Studien identifiziert, von denen 6 in die Bewertung einbezogen wurden. Die Studien wurden zwischen 1975 und 2002 durchgeführt und betrafen nur Patienten in erster kompletter Remission. Primäres Studienziel war die Überprüfung des Stellenwertes der allogenen Stammzelltransplantation von verwandten Spendern. Nach sogenannter genetischer Randomisation wurden Patienten ohne HLA-identischen Familienspender randomisiert zwischen Konsolidierungstherapie mit autologer Transplantation und Konsolidierung bzw. Erhaltung mit konventioneller Chemotherapie. Patienten über 50 Jahre wurden in Regel nur mittels Chemotherapie behandelt. Die Altersverteilung in den Studien lag zwischen 14-15 Jahren und 48-55 Jahren mit einem Median von 25-33 Jahren. Die Studien haben sowohl Hochrisiko-, als auch Standardrisiko-Patienten in erster kompletter Remission (CR1) eingeschlossen. Eine Auswertung in Bezug auf das Gesamtüberleben wurde in 4 Studien (SZT n=242, Chemotherapie n=232) durchgeführt. Weder für die Standardrisikogruppe, noch für die Hochrisikogruppe konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die autologe Transplantation nach 5-10 Jahren Nachbeobachtungszeit gefunden werden. Eine vom IQWiG durchgeführte Metaanalyse für das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben von 5 Studien ergab einen statistisch nicht signifikanten geringen Vorteil für autologe Transplantation (Abbildung 1). Die Differenz der Raten betrug absolut 5,4% (95%-KI: -3,6 bis 14,4; p=0,243). Bei der Beurteilung der Daten sind der lange Zeitraum zwischen der ältesten und der aktuellsten Studie und die unterschiedliche methodische Qualität zu beachten. Die jüngste und methodisch beste Studie (PETHEMA ALL-93a) zeigte einen nicht signifikanten Effekt zu Ungunsten der autologen Transplantation.



Studie	Datum	N	Gesamtüberleben		krankheitsfreies Überleben		Rezidiv	
			Autologe SZT	Chemo-therapie	Autologe SZT	Chemo-therapie	Autologe SZT	Chemo-therapie
LALA-85a	1990	27 / 32	Median 30 Mo 54%	Median 30 Mo 47% p n. a.	kA	kA	Median 30 Mo 69%	Median 30 Mo 53% p n. s.
LALA-87a (CR1)	2000	95 / 96	10-JÜ Alle 34%  HR 10%  SR 49%	10-JÜ Alle 29% p n. a. HR 16% p = 0,7 SR 40% p n. a.	3-J-DFS 39%	3-J-DFS 32% p = 0,8	57%	61% p n. a.
Bernasconi (CR1)	1992	14 / 15	kA	kA	36% n 56 Mo	47% n 56 Mo p n. a.	kA	kA
LALA-94a (CR1 nur Hochrisiko)	2006	70 / 59	5-JÜ 32%	5-JÜ 21% p = 0,08	5-J-DFS 25%	5-J-DFS 13% p = 0,08	CI n 5 J 60%	CI n 5 J 70% p n. a.
EORTC ALL-3a (CR1)	2004	21 (24) / 17 (21)	kA	kA	Median 14 Mo	Median 17 Mo p n. a.	kA	kA
PETHEMA ALL-93a (CR1; nur Hochrisiko)	2005	50 / 48	5-JÜ incl. Ph+ 37%  ohne Ph+ 43%	5-JÜ incl. Ph+ 50% p = 0,17 ohne Ph+ 52% p = 0,33	5-J-DFS incl. Ph+ 35%  ohne Ph+ 40%	5-J-DFS incl. Ph+ 44% p = 0,19 ohne Ph+ 51% p = 0,30	5-Jahres- rate 57%	5-Jahres- rate 46% p = 0,19
kA = keine Angaben, HR = Hochrisiko, SR = Standardrisiko, p = p-Wert, n. a. = nicht angegeben, n. s. = nicht signifikant, CI = "kumulative Inzidenz"								

Tabelle 1: Vom IQWiG bewertete Studien zur Autologen Stammzelltransplantation bei ALL

Vergleich 3-Jahres-Raten: krankheitsfreies Überleben  
 Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität:  $Q=3.89$ ,  $df=4$  ( $p=0.420$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.17 ( $p=0.243$ )

Abbildung 1: Metaanalyse des IQWiG zur Autologen Stammzelltransplantation bei ALL

### 1.1.2 Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Berichts

In seinem Fazit schreibt das IQWiG wörtlich (Seite 186 des IQWiG-Berichts):

„Zusammengefasst lässt sich der Stellenwert der autologen Transplantation zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilen. Aus den randomisierten Studien zum Vergleich der autologen Transplantation mit der Chemotherapie lassen sich keine Vor- bzw. Nachteile für eine der beiden Therapieoptionen für erwachsene Patienten bis zu 50 Jahren in erster Remission ableiten. Daraus kann allerdings auch nicht auf eine Gleichwertigkeit geschlossen werden, da keine der Studien zum Vergleich der autologen Transplantation mit der Chemotherapie erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsprüfung mit der Definition und geplanten statistischen Absicherung von Irrelevanzbereichen konzipiert war.“

### 1.1.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung

#### Vorbemerkung:

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt Arbeiten bis Dezember 2006. Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherche wurde eine 1. Update-Recherche und vor Beschlussfassung eine 2. Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt. Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherchen unter Zugrundelegung der vom IQWiG verwendeten Suchstrategie für einen Zeitraum von Januar 2007 bis April 2008 (1. Update-Recherche) und den Zeitraum April 2008 bis November 2010 (2. Update-Recherche) durch. Die Ergebnisse der Auswertung der Update-Recherchen sind im Anhang dieses Kapitels dokumentiert.

**Position 1:**

Das IQWiG stützt sich in seiner Bewertung auf 6 Studien, in denen die alleinige Chemotherapie mit der autologen Stammzelltherapie direkt verglichen wurde. Darauf aufbauend konnte das IQWiG weder einen Vorteil noch einen Nachteil der Anwendung der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie erkennen, eine Gleichwertigkeit beider Behandlungsmethoden wurde jedoch aus methodischen Gründen ebenfalls als nicht gegeben angesehen. Dies ist als Entscheidungsgrundlage für den G-BA schwer zu operationalisieren, da mit diesem Fazit keinerlei Entscheidung begründbar wäre.

Das IQWiG betont in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit von Äquivalenzstudien, um die Gleichwertigkeit einer Behandlungsmethode nachzuweisen. Diese Art von Studien ist im Allgemeinen eher selten anzutreffen und kann in Anbetracht der hierfür notwendigen hohen Patientenzahlen bei einer seltenen Erkrankung wie der ALL nicht erwartet werden. Aufgrund diverser Therapieprotokolle und der Heterogenität der Erkrankung selbst ist zudem ein Rückgriff auch auf weitere Studiendaten (z. B. Registerstudien) zweckmäßig. Auch in Hinblick auf die Übertragung der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext (externe Validität) und die Notwendigkeiten des Abwägungsprozesses im G-BA erscheint eine Einbeziehung weiterer Arbeiten sinnvoll.

Die vom IQWiG auf Basis der bewerteten 6 Studien durchgeführte Metaanalyse zum krankheitsfreien Überleben nach 3 Jahren ergab einen Punktschätzer von 5,4% zu Gunsten der autologen SZT, das zugehörige Konfidenzintervall zeigt einen möglichen Überlebensvorteil von 14% bis zu einer erhöhten Sterblichkeit von 3,6% durch die autologe SZT bei CR1 (erste komplette Remission). Die Wahrscheinlichkeit, dass die autologe SZT von Nachteil ist, ist somit geringer als der anzunehmende Vorteil, wobei sich keine statistische Signifikanz nachweisen ließ.

Zum Stadium nicht-CR1 wurden vom IQWiG keine Aussagen gemacht. In einer retrospektiven Analyse der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) von ALL- und AML-Patienten mit einem Rezidiv nach autologer SZT lag das 2-Jahres-Überleben von 2584 Patienten mit Chemotherapie bei 11% im Vergleich zu 42% bei 74 Patienten mit zweiter autologer SZT ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>. Eine getrennte Auswertung zu den ALL-Patienten (1116 Chemotherapie, 18 mit zweiter autologer SZT) wird nicht berichtet. In einer weiteren aktuellen Registerstudie wurde der Einfluss der minimalen Resterkrankung (MRD) auf das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren bei der autologen SZT untersucht. Dabei zeigte sich bei einem MRD-Status  $\leq 0.1\%$  ein signifikant höheres Überleben (52% vs. 15%,  $p = 0.006$ )<sup>6</sup>. Obwohl die Daten dieser Studien aufgrund des retrospektiven Designs nur eingeschränkt zu werten sind, zeigt sich, dass bestimmte Subgruppen von Patienten mit ALL existieren, für die sich bei Anwendung der autologen Stammzelltransplantation Vorteile ergeben können.

---

<sup>5</sup> Ringden et al. The dismal outcome in patients with acute leukaemia who relapse after an autograft is improved if a second autograft or a matched allograft is performed. (EBMT). Bone marrow Transplant 2000; 25: 1053-1058.

<sup>6</sup> Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M et al., Status of minimal residual disease determines outcome of autologous HSCT in adults with acute lymphoblastic leukaemia. 34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.

Zusammenfassend kann aufgrund der vorliegenden Evidenz festgestellt werden, dass sich die Behandlungsergebnisse der autologen Stammzelltransplantation bei der ALL in einem ähnlichen Rahmen wie die der alleinigen Chemotherapie bewegen. Aus der Betrachtung weiterer, vom IQWiG nicht herangezogener Studien ergeben sich zudem Hinweise auf möglicherweise sogar bessere Ergebnisse für bestimmte Subgruppen.

### **Update-Recherchen**

#### Erste Update-Recherche (April 2008):

Im zugrunde liegenden Zeitraum der Update-Recherche wurden einige für die Nutzenbewertung potenziell relevante Arbeiten publiziert. In einer Arbeit konnten vergleichbare Ergebnisse für die autologe Stammzelltransplantation und die alleinige Chemotherapie bei Patienten mit einem T-lymphoblastischen Lymphom (T-LBL) gezeigt werden, aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten und der unterschiedlichen Krankheitsentität konnte diese Studie jedoch nur Hinweise auf vergleichbare Behandlungsergebnisse liefern.<sup>7</sup> Eine retrospektive Studie stellte die Ergebnisse der Anwendung der autologen Stammzelltherapie bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom positiver ALL dar. Die Autoren sahen für die autologe SZT im Vergleich zu den für die Chemotherapie publizierten Daten höhere Remissionsraten bei dieser ausgewählten Patientengruppe, ein direkter Vergleich erfolgte jedoch nicht.<sup>8</sup> Die allogene und autologe SZT wurden in einer Registerstudie hinsichtlich der therapieassoziierten Mortalität und des Auftretens von Rezidiven verglichen. Hierbei fand sich eine signifikant geringere Mortalität nach 100 Tagen sowie nach einem und zwei Jahren bei Anwendung der autologen Transplantation, jedoch auch eine signifikant höhere Rezidivrate nach 3 Jahren. Nach 5 Jahren fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (LFS) und des Gesamtüberlebens (OS).<sup>9</sup> In einer Arbeit, welche die Postremissions-Chemotherapie unter Verwendung von G-CSF bei Erwachsenen mit ALL und T-LBL behandelte, wurde bei einem Teil der Patienten eine SZT nach unterschiedlichen Konditionierungsprotokollen durchgeführt, die übrigen Patienten erhielten eine Chemotherapie. Diese Arbeit ermöglicht keinen direkten Vergleich von Therapieverfahren, die genannten Ergebnisse liefern jedoch weitere Hinweise auf einen möglichen Stellenwert der autologen SZT bei der ALL.<sup>10</sup>

Eine veränderte Einschätzung ergab sich durch die Ergebnisse der Update-Recherche nicht.

---

<sup>7</sup> Hunault M, Truchan-Graczyk M, Caillot D et al. Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment: a GOELAMS trial. *Haematologica* 2007; 92:1623-1630

<sup>8</sup> Mizuta S, Kohno A, Morishita Y, et al. Long-term follow-up of 14 patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia following autologous bone marrow transplantation in first complete remission. *Int J Hematol* 2007; 85 (2): 140-5.

<sup>9</sup> Bishop MR, Logan BR, Gandham S et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (7): 635-42.

<sup>10</sup> Tobinai K, Takeyama K, Arima F et al. Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9004.

Zweite Update-Recherche (November 2010):

In dieser Update-Recherche konnte als wesentliche Arbeit die Publikation von *Goldstone et al.* aus dem Jahr 2008 identifiziert werden, in der die Ergebnisse der UKALLXII/ECOG E2993-Studie dargestellt werden. In dieser randomisierten Studie wurde berichtet, dass die autologe SZT der alleinigen Chemotherapie bei einem bestimmten Patientenkollektiv (bei ALL-Patienten im Alter bis zu 64 Jahren in der Erstlinientherapie) hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens nach 5 Jahren signifikant unterlegen ist. Die Autoren folgern, dass die Geschwisterspender-SZT insgesamt die Behandlungsform der Wahl bei Patienten mit einer Standardrisiko-ALL in Remission sei, da diese die größte Chance auf ein langfristiges Überleben biete. Bei Patienten ohne einen passenden Geschwisterspender habe die autologe SZT ein weniger günstiges Behandlungsergebnis als die alleinige Chemotherapie.<sup>11</sup>

Die Ergebnisse dieser Studie wurden durch *Ram et al. (2010)* in einer systematischen Übersichtsarbeit mit den Ergebnissen weiterer vier Studien (die auch bereits durch das IQWiG bewertet wurden) gemeinsam betrachtet und in einer Metaanalyse ausgewertet. In den Vergleich von autologer SZT und alleiniger Chemotherapie bei Patienten mit ALL in CR1 gingen die Ergebnisse von insgesamt 963 Patienten ein. Bezüglich der Gesamtsterblichkeit und Rezidivrate (auf der Basis der Daten von 903 Patienten) zeigte sich kein signifikanter Unterschied, die nicht-rezidivbedingte Sterblichkeit war nach autologer SZT jedoch signifikant höher. Eine weitere wesentliche Aussage der Studie war, dass die allogene SZT der autologen SZT und der alleinigen Chemotherapie insbesondere bei Patienten mit einem Standardrisiko überlegen war. Eine Empfehlung zur Anwendung der autologen SZT in der Regelversorgung leiten die Autoren aus diesen Daten nicht ab. Sie halten einen Nutzen bei jungen Patienten mit Philadelphia-negativer ALL für möglich und empfehlen, die autologe SZT insbesondere bei dieser Untergruppe weiter in klinischen Studien zu untersuchen.<sup>12</sup>

Des Weiteren wurden verschiedene, aktualisierte Leitlinien identifiziert und die aktuellen Empfehlungen der EBMT einbezogen. Die übrigen, im Rahmen der Update-Recherche bewerteten Arbeiten trafen Aussagen in Bezug auf Subgruppen der genannten UKALL/ECOG-Studie, den Stellenwert der minimalen Resterkrankung (MRD) oder thematisierten spezielle Therapieprotokolle bei der Behandlung der ALL. Eine veränderte Einschätzung ergab sich durch diese Arbeiten nicht.

Auch die Ergebnisse der zweiten Update-Recherche bestätigen, dass es sich bei der autologen SZT bei ALL nicht um eine Erstlinientherapie handelt und eine kritische und individuelle Indikationsstellung hier stets erfolgen muss.

---

<sup>11</sup> Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, McMillan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111 (4): 1827-33.

<sup>12</sup> Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2010; 116 (14): 3447-57.

## Stellungnahmen der GMALL

Mit einem Schreiben vom 16.05.2008 hat sich die GMALL-Studiengruppe an den G-BA gewendet. Hierin wird konkretisiert, wie die Indikationsstellung zur autologen Stammzelltransplantation in den laufenden Studien der GMALL-Studiengruppe erfolgt (Patienten ohne passenden Familien- oder Fremdspender, mit Kontraindikationen für eine allogene SZT, höheres Alter). Es wird auf die Arbeit von Giebel et al. verwiesen, die für die autologe SZT bei MRD-negativen Patienten günstige Ergebnissen mit Überlebensraten von über 50% darstellen konnte.<sup>13</sup> Es wird weiter ausgeführt, dass aus Sicht der Studiengruppe die autologe SZT möglichst im Rahmen von Studien erfolgen sollte. Einschränkung wird jedoch darauf hingewiesen, dass nicht alle Patienten die Einschlusskriterien von Studien erfüllen und eine Diskriminierung dieser Patienten zu vermeiden sei. Studien zur Prüfung von Indikation und Ergebnis der Stammzelltransplantation seien typische Fragestellungen akademischer Studien, da kein Interesse der Pharmaindustrie bestehe. Das Ziel, Therapien zukünftig im Rahmen von Studien zu prüfen, könne aufgrund strenger, bürokratisch überbordender Regularien für klinische Studien immer häufiger nicht mehr erreicht werden. Eine Erfassung aller autolog transplantierten Patienten in einem Register solle jedoch erfolgen, eine Indikationsstellung zur autologen Stammzelltransplantation in Absprache mit der GMALL-Studiengruppe werde für sinnvoll erachtet, wenn keine Studienteilnahme möglich sei.

Aufgrund der Ergebnisse der zweiten Update-Recherche wurde eine Nachfrage des G-BA bei der GMALL-Studiengruppe notwendig. In einem Schreiben vom 16.02.2011 wurde auf die o.g. Studie von Goldstone et al. hingewiesen und angefragt, ob die GMALL weiterhin plane, den Stellenwert der autologen SZT in prospektiven klinischen Studien zu evaluieren oder ob eine Erfassung in einem Register vorgesehen sei.

Die GMALL-Studiengruppe stellt in Ihrem Antwortschreiben vom 28.03.2011 dar, dass die Ergebnisse der Studie von Goldstone et al. (MRC/UKALL XII/ECOG E2993) nur auf das speziell vorliegende Setting der Studie bezogen werden könnten. Aus dem in der Studie dargestellten Überlebensnachteil könne daher nicht geschlossen werden, dass die autologe Transplantation bei ALL grundsätzlich keine sinnvolle Option sei. Erneut wird auf die Arbeiten von Giebel et al. zu günstigen Ergebnissen der autologen Transplantation bei Patienten ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung hingewiesen.<sup>14</sup> Die Indikationsstellung zur autologen SZT in der Studie GMALL 08/2011 (Patienten < 55 Jahre) wird erneut dargestellt: Kein Familien- oder Fremdspender, Kontraindikation gegen eine allogene Transplantation und negativer Status der minimalen Resterkrankung. In ähnlicher Weise gelte dies auch für Patienten > 55 Jahre. Außerdem könne die autologe SZT auch im Falle refraktärer Rezidive als überbrückende Therapie mit dem Ziel einer kompletten Remission mit nachfolgender allogener Transplantation angewendet werden. In Bezug auf die vorrangige Erstattung von Therapien im Rahmen von Studien wird ausgeführt, dass dies der Realität der Studienlandschaft in Deutschland nicht gerecht werde. Studien im Bereich der Stammzelltransplantation seien regu-

---

<sup>13</sup> Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. Br J Haematol. 2008 May 19.

<sup>14</sup> Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Gökbüget N, Hoelzer D et al. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 1095–1101

latorisch so komplex geworden, dass diese kaum noch durchgeführt werden könnten. Es sei also damit zu rechnen, dass leider künftig ALL-Studien nicht durchgehend und nicht für alle Patientenpopulationen bzw. Altersgruppen angeboten werden könnten. Es wird erneut darauf hingewiesen, dass nicht alle Patienten die Einschlusskriterien dieser Studien erfüllen (z.B. HIV-Positivität, maligne Vorerkrankungen), eine autologe SZT aber trotzdem indiziert sein könne. Um diesen Problemen zu begegnen, habe die GMALL-Studiengruppe ein Register etabliert, in dem alle Patienten mit neu diagnostizierter ALL erfasst werden sollen. Hinsichtlich dieses Registers würde die GMALL eine Zusammenarbeit mit dem G-BA und den Kostenträgern begrüßen. Insgesamt plädiert die GMALL-Studiengruppe aufgrund der Rahmenbedingungen nicht dafür, die autologe SZT aus dem Leistungskatalog zu streichen.

## **Position 2:**

### **Nutzenbewertung**

#### **Erstlinientherapie**

In der Erstlinientherapie der ALL wurde der mögliche Stellenwert einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) nach Hochdosistherapie als Alternative zu anerkannten Protokollen mit alleiniger medikamentöser Konsolidierungstherapie untersucht. Aufgrund der unterschiedlichen Wahl von Endpunkten war es für die 5 vom IQWiG ausgewählten Studien lediglich möglich, für den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ eine Metaanalyse durchzuführen. Die Auswertung bezog sich dabei auf die Kaplan-Meier-Schätzung für den Zeitpunkt 3 Jahre nach Therapiebeginn. Weder die Auswertung der einzelnen Studien, noch die Metaanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen autologer Stammzelltransplantation und Konsolidierungstherapie. Das IQWiG betont, dass die jüngste und methodisch beste Studie (PETHEMA ALL 93a) einen nicht signifikanten Effekt zu Ungunsten der autologen Stammzelltransplantation zeigte.

4 der vom IQWiG ausgewählten Studien enthielten ebenfalls eine vergleichende Auswertung der Überlebenszeit zwischen autologer Stammzelltransplantation und Konsolidierungstherapie. Dabei zeigten sich Tendenzen sowohl zugunsten der Stammzelltransplantation als auch der Chemotherapie, ohne dass die Unterschiede in einer Studie statistisch signifikant waren.

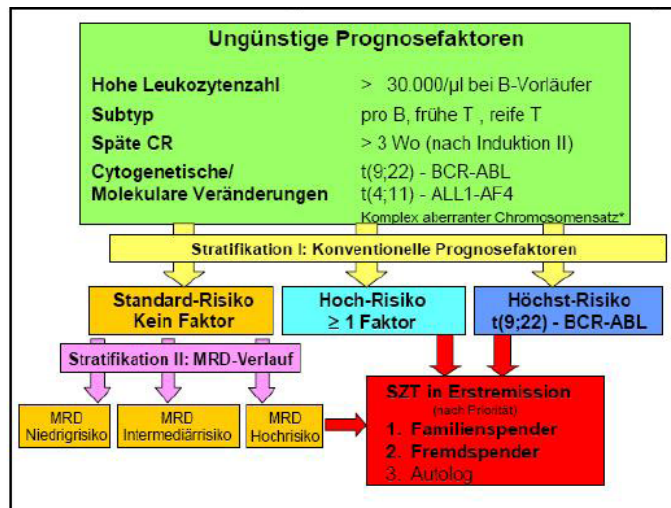
Eine Erhöhung der Heilungschancen durch ASZT im Vergleich zu konventionell dosierten Chemotherapieprotokollen konnte somit nicht nachgewiesen werden. Selbst eine Gleichwertigkeit beider Behandlungsmöglichkeiten ist nicht gesichert. Die vom IQWiG ausgewerteten klinischen Studien waren biometrisch nicht zum Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit konzipiert. Dazu hätte es deutlich höherer Fallzahlen bedurft. In zahlreichen klinischen Studien wurde der Nutzen alleiniger medikamentöser Konsolidierungstherapie unter Einschluss klassischer Zytostatika in konventioneller Dosierung bei ALL an großen Fallzahlen belegt. International handelt es sich inzwischen um viele Tausend Patienten, allein von der deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL), wurden bislang mehr als 4.000 ALL-Patienten rekrutiert. Im Vergleich dazu ist sowohl die in als auch außerhalb klinischer Studien mit ASZT behandelte Patientenzahl sehr klein (ca. 10 ASZT in 1. CR bei ALL pro Jahr in Deutschland), so dass der Nutzen von ASZT auch unabhängig von den Auswertungen der vergleichenden Phase 3 Studien sehr viel schlechter gesichert ist.

Krankheitsbedingte Lebensqualität war Endpunkt in keiner Studie. Die Angaben zur Toxizität ergeben keinen Hinweis darauf, dass eine der beiden Behandlungsmethoden mit einer höheren Rate schwerwiegender oder tödlicher therapiebedingter Komplikationen verbunden sein könnte. Allerdings kann aus den genannten Gründen auch hier eine Gleichwertigkeit wiederum nicht vorausgesetzt werden. Zudem muss die Toxizität für jedes Hochdosisprotokoll gesondert bestimmt werden, was nicht mit gleicher Sicherheit wie bei konventionell dosierten Chemotherapieprotokollen möglich ist, da die Fallzahl der eingeschlossenen Patienten deutlich geringer ist.

Unter den Stellungnahmen, die während des Anhörungsverfahrens beim IQWiG eingegangen sind, ist eine der deutschen ALL-Studiengruppe für erwachsene Patienten (GMALL) enthalten (IQWiG-Abschlussbericht, Anhang H, Seite 67 bis Seite 76). Die Autoren (Prof. Dr. Dr. Hoelzer, Leiter der Studiengruppe und Dr. N. Gökbuget, Leiterin des Studiensekretariats) weisen darauf hin, dass es sich um die weltweit größte Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen handelt. Die therapeutischen Standards für erwachsene ALL-Patienten wurden durch die klinischen Studien der GMALL definiert.

Die GMALL hält aufgrund ihrer Daten autologe Stammzelltransplantation bei ALL-Patienten mit Standard-Risiko zur Konsolidierung in CR1 außerhalb klinischer Studien für nicht angezeigt und bestätigt in diesem Punkt die Bewertung des IQWiG. Zur Frage der autologen Stammzelltransplantation bei ALL stellt die Leitung der GMALL-Studiengruppe fest: „Wir unterstützen das Fazit und würden die Durchführung nur im Rahmen prospektiver Studien empfehlen, sofern die Kostenübernahme gesichert ist“. Die Intervention „autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ wird im Rahmen laufender Studien durch die GMALL bei Patienten mit Hochrisiko-ALL zur Konsolidierung in CR1 untersucht, bei denen allogene Stammzelltransplantation – weil ein geeigneter Spender fehlt oder der Patient für allogene Transplantation nicht geeignet ist – nicht möglich ist (Abb. 1 der GMALL-Stellungnahme).

Abb.1: Risikostratifikation bei ALL (nach GMALL-Studie 07/2003)



Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

In den insgesamt 39 anderen Stellungnahmen, die überwiegend von führenden Vertretern der deutschen Fachgesellschaft DGHO verfasst wurden und die sich fast ausnahmslos äußerst kritisch mit dem IQWiG-Bericht auseinandersetzen, wurde für die Indikation „autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ teilweise auf die GMALL-Stellungnahme als maßgeblich verwiesen. Von niemandem wurde eine andere Bewertung als die der GMALL-Studiengruppe vorgeschlagen.

**Zweitlinientherapie**



Die deutsche ALL-Studiengruppe (GMALL) führt seit den 80er-Jahren klinische Studien zur Zweitlinientherapie durch. Leider gibt es erst eine Vollpublikation aus dem Jahr 1992. Wichtigster Parameter für die Prognose von ALL-Patienten in der Zweitlinientherapie ist die Dauer der ersten CR. Bei einer Dauer unter 18 Monaten überlebte kein Patient unter alleiniger Chemotherapie (Patienten mit Transplantation wurden zensiert) länger als 12 Monate. Bei Patienten mit 1. CR > 18 Monate überlebten nach 12 Monaten ca. 35 % unter alleiniger Chemotherapie (Freund M et al., Cancer 69: 709-716, 1992).

Es besteht Konsens, dass durch allogene Stammzelltransplantation die Prognose von Patienten mit ALL in der Zweitlinientherapie signifikant verbessert werden kann. Nach Angaben des CIBMTR beträgt die 3-Jahresrate für krankheitsfreies Überleben bei ALL-Patienten im Alter ab 20 Jahren, die in 2. CR („intermediate disease“) das Transplantat eines HLA-identischen Geschwisterspenders erhielten, 34 % +/- 3 %. Bei Patienten, die nicht in CR transplantiert wurden, liegt die entsprechende Rate mit 17 % +/- 2 % deutlich ungünstiger

([https://campus.mcw.edu/AngelUploads/Content/CS\\_IBMTR2/\\_assoc/ECCBED0AF0A4492BB667FB6227DC7C06/SummarySet06\\_Pt2\\_files/frame.htm](https://campus.mcw.edu/AngelUploads/Content/CS_IBMTR2/_assoc/ECCBED0AF0A4492BB667FB6227DC7C06/SummarySet06_Pt2_files/frame.htm),  
Abrufdatum 30.05.2008).

Zur Behandlung in der Zweitlinie mit autologer Transplantation oder mit allogener Transplantation mit nicht-verwandtem Spender bei erwachsenen Patienten mit ALL liegt eine Vollpublikation von NMDP und CIBMTR vor (Bishop MR et al., Bone Marrow Transplant 41: 635-642, 2008). Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Registerdaten. Eingeschlossen wurden Patienten, die bis 1998 transplantiert worden waren, davon 37 Patienten in 2. CR mit autologer Transplantation. Das mediane Alter der Patienten lag bei 28 Jahren. Die mediane Dauer der ersten CR lag bei den autolog transplantierten Patienten bei 31 Monaten (6 bis 111 Monate) Nach einem Jahr lag die Überlebensrate der in 2. CR transplantierten Patienten bei ca. 37 % (abgelesen aus der Kaplan-Meier-Kurve). Sowohl krankheitsfreies Überleben als auch Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug in der autolog in 2. CR transplantierten Gruppe nach 5 Jahren 14 %.

Angesichts der Selektion von Patienten mit günstigen Prognosefaktoren (mediane Dauer der ersten CR 31 Monate!) ist das Ergebnis nach autologer Transplantation bei ALL in 2. CR enttäuschend. Der Vergleich mit oben zitierte Rezidivstudie der GMALL ergibt keinen Hinweis darauf, dass dieses Behandlungsergebnis im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie günstiger sein könnte.

### **1. Update-Recherche (April 2008):**

Durch die Update-Recherche wurden keine Publikationen identifiziert, die Ergebnisse weiterer klinischer Studien der Phase 3 zum Vergleich autologe Stammzelltransplantation (ASZT) versus konventionelle Konsolidierungstherapie bei ALL Patienten in 1. CR vorstellen.

Zur Anwendung von ASZT in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium als 1. CR enthält einzig die bereits zitierte Registerstudie von Bishop MR et al. (Bone Marrow Transplant 41: 635-642, 2008) Daten. Anliegen der Autoren ist ein Vergleich von ALL-Patienten nach autologer und allogener SCT. Die Interpretation dieses Vergleichs ist schwierig, da die Patientenzahl für eine Registereauswertung niedrig war (Patienten mit ASZT n=101), beide Patientenkollektive im Hinblick auf prognostisch relevante Merkmale sehr heterogen waren, die sich zudem in beiden Kollektiven teilweise erheblich unterschieden (u. a. Leukozytenzahl, Karyotyp, Anteil der Patienten in CR1 bzw. CR2, Dauer der CR1, Jahr der Transplantation). Außerdem ist die Fragestellung klinisch nicht relevant, denn wenn ein ALL-Patient über einen geeigneten, HLA-kompatiblen Spender verfügt und keine Kontraindikationen bestehen, soll er in 1. CR bei Hochrisikokonstellation und in 2. CR in jedem Fall allogenen transplantiert werden. In der klinischen Praxis stellt sich also nur die Frage, ob bei bestimmten Untergruppen von ALL-Patienten, die über keinen HLA-kompatiblen Spender verfügen oder für allogene SZT nicht geeignet sind, mit ASZT im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Behandlung günstigere Behandlungsergebnisse erreicht werden können. Diese Frage wird weder durch die Publikation von Bishop MR et al., noch andere in der Nachrecherche identifizierte Publikationen beantwortet.

### **Nachgereichte Stellungnahme der GMALL**

Den G-BA erreichte mit Schreiben vom 16.05.2008 eine weitere Stellungnahme der GMALL. Hierin wird auf einen Abstract Bezug genommen, welches auf dem EBMT-Kongress 2008 veröffentlicht worden war (Giebel S et al, on behalf of the European Leukemia Net ALL WP6). Berichtet wird über 126 ALL-Patienten (medianes Alter 26,5 Jahre) mit unterschiedlichen, prognostisch relevanten Krankheitsmerkmalen, die nach verschiedenen Konditionierungsprotokollen mit ASZT in 1. CR behandelt worden waren und deren Daten von 5 europäischen ALL-Studiengruppen (u. a. auch GMALL) zusammengetragen worden waren. Entscheidendes Ergebnis dieser Analyse war, dass der MRD-Status (MRD = minimale residuelle Erkrankung) ein signifikanter unabhängiger Prognosefaktor für den Endpunkt leukämiefreies Überleben war. Patienten mit residueller Resterkrankung < 0,1 % wiesen signifikant höhere Überlebensraten auf. Die Stellungnahme der GMALL unterstreicht die Bedeutung dieser Ergebnisse und weist darauf hin, dass sich damit ein neues Indikationsgebiet für ASZT bei ALL ergeben könnte.

Das Ergebnis der EBMT-Analyse, dass der MRD-Status ein entscheidender prognostischer Marker für das Behandlungsergebnis von ALL-Patienten nach ASZT ist, ist nicht überraschend. Bereits länger ist durch Untersuchungen der GMALL bekannt, dass der MRD-Status für das Behandlungsergebnis bei ALL-Patienten mit Standardrisiko und konventioneller Chemotherapie prädiktiv ist (Brüggemann M et al, Blood 107: 1116 - 1123, 2006). Ob allerdings bei bestimmten Untergruppen von ALL-Patienten mit negativem oder sehr niedrigem MRD-Status mit ASZT ein günstigeres Behandlungsergebnis

erzielt werden kann, als mit alleiniger Konsolidierungsschemo(immun)therapie kann nur durch vergleichende prospektive Studien bewertet werden. Abgeleitet werden kann lediglich, dass bei Patienten mit relevanter MRD, bei denen die Behandlungsergebnisse mit konventioneller Konsolidierungstherapie ungünstig sind, ASZT offensichtlich auch nicht sehr wirksam ist und damit – im Gegensatz zu allogener SZT - keine attraktive Alternative für diese Patienten darstellt.

Zusammenfassend ergibt die im Mai 2008 vorgelegte Stellungnahme der GMALL, dass weiterhin erheblicher Forschungsbedarf zur Bestimmung des patientenrelevanten Nutzens der ASZT bei Behandlung von ALL-Patienten/innen besteht, aktuell aber keine Ergebnisse vorliegen, die für eine bestimmte Untergruppe von ALL-Patienten/innen überlegene Behandlungsergebnisse im Vergleich zu alleiniger Chemo(immun)therapie bereits belegen oder auch nur wahrscheinlich machen.

## **2. Update-Recherche (November 2010)**

Durch eine erneute Update-Recherche im November 2010 konnte die Auswertung einer neuen, gemeinsamen randomisierten, kontrollierten Studie der Studiengruppe MRC (UK) und ECOG (USA) zum Vergleich einer autologen SZT mit einer Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit ALL in 1. CR identifiziert werden. Für diesen Vergleich wurden 456 Patienten randomisiert. Sowohl die 5-Jahresrate für das ereignis- bzw. rückfallfreie Überleben (41 % vs. 32 %,  $p=0,02$ ) als auch für das Gesamtüberleben (46 % vs. 37 %,  $p=0,03$ ) war in der Patientengruppe mit Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie signifikant höher. Da sich keine Hinweise für eine Erhöhung der nicht-rezdivbedingten Sterblichkeit in der Gruppe mit autologer Transplantation ergaben, spricht das Ergebnis für eine überlegene antileukämische Wirksamkeit der Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie (Goldstone AH et al., Blood 111: 1827-1833, 2008).

Das Ergebnis dieser Studie unterstreicht nicht nur die Bewertung des IQWiG, dass für autologe SZT weder Überlegenheit noch Gleichwertigkeit belegt ist, es wurde sogar eine statistisch signifikante Unterlegenheit von autologer SZT nachgewiesen. Dieses Ergebnis ist besonders relevant, da es die Studie mit der mit Abstand größten Patientenzahl zu dieser Fragestellung ist. In alle 6 randomisierten Studien, die das IQWiG zum Vergleich autologe SZT versus Chemotherapie bei ALL ausgewertet hatte, wurden zusammen 544 Patienten eingeschlossen; die größte der 6 Studien hatte 191 Patienten rekrutiert (siehe IQWiG-Bericht Abschnitt 5.2.2.1, Seite 42). Die MRC/ECOG-Studie hat also allein fast so viele Patienten eingeschlossen ( $n = 456$ ) wie alle anderen, nach Bewertung des IQWiG relevanten, zuvor publizierten randomisierten Studien. Das IQWiG hatte bei Durchführung seiner Metaanalyse zum Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ folgenden Hinweis gegeben: „Bei der Beurteilung der Daten sind der lange Zeitraum zwischen der ältesten und der aktuellsten Studie und die unterschiedliche methodische Qualität zu beachten. Die jüngste und methodisch beste Studie (PETHEMA ALL-93a) zeigte einen nicht signifikanten Effekt zu Ungunsten der ASZT.“ (IQWiG-Bericht, Abschnitt 5.3.3.6, Seite 120). Dies legt die Interpretation nahe, dass sich die Protokolle zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie stetig verbessert haben und im Vergleich zu den immer besser werdenden Chemotherapieprotokollen autologe SZT zu immer ungünstigeren Behandlungsergebnissen führt. Aus Gründen der Patientensicherheit müssen Behandlungen mit autologer SZT bei ALL-Patienten deshalb auf klini-

sche Studien begrenzt bleiben, wie dies auch von der deutschen ALL-Studiengruppe GMALL empfohlen wird.

Ein systematischer Review mit verschiedenen Metaanalysen von Ram et al. (Cancer 116: 3447-3457, 2010), der für den Vergleich autologe SZT versus Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie außer der Studie von Goldstone noch 4 weitere zwischen 1992 und 2005 veröffentlichte Studien (mit insgesamt 936 Patienten) einschloss, zeigte nur für den Endpunkt nicht rezidivbedingte Sterblichkeit (entspricht weitgehend der behandlungsbedingten Sterblichkeit) einen signifikanten Nachteil für autologe SZT (relatives Risiko 1,77) bei vergleichbaren Ergebnissen für Gesamtsterblichkeit und Rezidivrate. Im Endergebnis zeigte also die Metaanalyse bei einem höheren Risiko an der Behandlung zu versterben keinen Überlebensvorteil für autologe SZT, was ebenfalls gegen die Anwendung dieser Behandlung außerhalb klinischer Studien spricht. Zudem ergibt sich bei der Metaanalyse das Problem, dass der Überlebensnachteil für autologe SZT in der Goldstone-Studie durch die Ergebnisse deutlich älterer Studien verwischt wird, so dass der Fortschritt in der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nicht mehr zum Tragen kommt (siehe oben).

#### **Stellungnahme der GMALL vom 28.03.2011**

Die GMALL-Studiengruppe wurde vom G-BA angesichts der Recherche-Ergebnisse mit Schreiben vom 16.02.2011 gebeten, Auskunft über ihre weiteren Studienplanungen zu geben und die Frage zu beantworten, ob geplant sei, Patienten im individuellen Einzelfall außerhalb von klinischen Studien mit einer autologen Stammzelltransplantation zu behandeln und diese Behandlung ggf. in einem Register zu dokumentieren.

In ihrem Antwortschreiben bestätigt die GMALL, dass die Goldstone-Studie in der Tat einen Nachteil der autologen SZT bei Patienten gezeigt hat, die in Erstremission behandelt werden. Sie bestätigt ferner, dass eine ALL-Nachfolgestudie geplant ist, in der eine autologe Stammzelltransplantation für Patienten im Ausnahmefall durchgeführt wird, wenn kein Familien- oder Fremdspender zur Verfügung steht oder eine Kontraindikation zur allogenen (nicht aber zur autologen) Stammzelltransplantation besteht und ein negativer Status der minimalen Resterkrankung vorliegt. Weiterhin wird von der GMALL in ihrem Schreiben erläutert, dass die Studiengruppe zwar begrüßt, wenn Therapien vorrangig bei Studienpatienten erstattet würden, dies jedoch der Realität der Studienlandschaft in Deutschland nicht gerecht werde, da die gesetzlichen Rahmenbedingungen die Durchführung von Studien extrem erschwerten. Ferner gebe es möglicherweise Patienten, für die eine autologe Stammzelltransplantation erwogen werden könne, die aber aufgrund besonderer Konstellationen nicht in eine Studie eingeschlossen werden könnten.

Auch in Zukunft wird also der Stellenwert einer autologen SZT bei ALL in Deutschland in einer prospektiven Studie untersucht. Die von der Studiengruppe genannten individuellen Einzelfälle sind von einem Ausschluss nicht betroffen; eine adäquate Dokumentation dieser Einzelfallbehandlung in einem Register ist möglich.

#### 1.1.4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen

Von den im Anhang aufgelisteten Stellungnahmen geht nur eine explizit auf die autologe Stammzelltransplantation bei der akuten lymphatischen Leukämie ein, die übrigen behandeln andere der 7 Teilindikationen bei der AML/ALL, ein gänzlich anderes Indikationsgebiet oder gehen auf die Behandlung von Kindern ein.

##### Stellungnahme Universitätsklinik Leipzig

Von Herrn Prof. Dr. Niederwieser, Universitätsklinik Leipzig, Medizinische Klinik II, Fachabteilung Hämatologie / Onkologie wurden mit Begleitschreiben vom 20.12.2004 mehrere Stellungnahmen an den Gemeinsamen Bundesausschuss versandt. Davon befasste sich eine mit der Indikation „autologe Stammzelltherapie bei ALL“.

Seiner Ansicht nach stellt die autologe Stammzelltransplantation bei ALL eine Therapiealternative bei Hochrisikopatienten dar, wenn kein geeigneter Spender für eine allogene Transplantation zur Verfügung steht.

Es wird eine Studie (Singhal et al. 2003)<sup>15</sup> beigelegt, in der die autologe mit der haploidentischen allogenen SZT verglichen wird. Hier zeigt sich eine signifikant höhere 5-Jahres Behandlungsmortalität bei der allogenen Transplantation (52% vs. 16%) sowie eine signifikant höhere 5-Jahres Rezidivrate bei der autologen SZT (54% vs. 32%). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) nach 5 Jahren war bei der autologen SZT signifikant höher (30% vs. 16%). Einschränkend muss bemerkt werden, dass sich weniger Patienten, die eine allogene SZT erhielten, in Remission befanden. Die Studie wurde von der Bewertung im IQWiG-Bericht ausgeschlossen, da die Chemotherapie keine Prüfintervention war.

Zwei weitere in der Stellungnahme genannte Arbeiten wurden vom IQWiG als Übersichtsarbeiten mit einbezogen, wurden aber aufgrund des Publikationstyps (Review) nicht in die Nutzenbewertung mit einbezogen.<sup>16 17</sup>

Als Übersicht über die Häufigkeit der Anwendung der Behandlung wird eine EBMT Registerauswertung angeführt, in der die verschiedenen Formen der SZT bei verschiedenen Indikationen dargestellt werden.<sup>18</sup> Das IQWiG hatte diese Arbeit aufgrund der fehlenden Prüfintervention und des Publikationstyps ausgeschlossen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die genannten Publikationen vom IQWiG berücksichtigt, jedoch aufgrund der vom Institut festgelegten Ausschlusskriterien nicht für die Nutzenbewertung verwendet wurden.

---

<sup>15</sup> Singhal S, Henslee-Downey PJ, Powles R, Chiang KY, Godder K, Treleaven J, Kulkarni S et al. Haploidentical vs autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia beyond first remission. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31(10): 889-895.

<sup>16</sup> Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia. *Stem Cells* 2002; 0(1): 3-10.

<sup>17</sup> Egerer G, Goldschmidt H, Zoz M, Ho AD. Autologous bone marrow transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2003; 44(1): 9-14.

<sup>18</sup> Gratwohl A, Baldomero H, Passweg J, Frasson F, Niederwieser D, Schmitz N, Urbano-Ispizua A. Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. *Leukemia* 2003; 17(5): 941-959.

### **Schreiben der GMALL**

Die deutsche Multicenter-Studiengruppe für die ALL des Erwachsenen (GMALL) hat mit Datum vom 16.05.2008 dem G-BA ein Schreiben übermittelt, das sich auf die Stellungnahme der GMALL an das IQWiG bezieht. Das Schreiben wurde in die Beratungen einbezogen.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der zweiten Update-Recherche hat der G-BA die GMALL-Studiengruppe zwecks Einholung näherer Auskünfte am 16.02.2011 angeschrieben; dabei wurde auf die o.g. Studie von Goldstone et al. hingewiesen und angefragt, ob die GMALL weiterhin plane, den Stellenwert der autologen SZT in prospektiven klinischen Studien zu evaluieren und ob eine Erfassung in einem Register vorgesehen sei. Die G-MALL-Studiengruppe hat mit Schreiben vom 28.03.2011 geantwortet. Das Schreiben wurde in die Beratungen einbezogen.

### 1.1.5 Anhang zu Kapitel 1.1 – Ergebnisse der Update-Recherchen

Der IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigt Arbeiten bis Dezember 2006. Aufgrund des langen Zurückliegens dieser Literaturrecherche wurde eine 1. Update-Recherche und vor Beschlussfassung eine 2. Update-Recherche durchgeführt um sicherzustellen, dass die Bewertung aufgrund des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgt. Die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA führte diese Update-Recherchen unter Zugrundelegung der vom IQWiG verwendeten Suchstrategie durch.

#### 1. Update-Recherche

Die 1. Update-Recherche bezieht sich auf den Zeitraum von Januar 2007 bis April 2008. Die Literaturrecherche ergab insgesamt 487 Dokumente.

Bei der Überprüfung der 487 Dokumente auf der Grundlage der Abstracts konnten 33 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet.

Die folgende Übersicht (Tabelle 1) zeigt, welche Studien einer Langauswertung (Bewertungsbogen) oder einer Kurzauswertung zugeführt wurden:

**Tabelle 1:** Publikationen, die auf Basis des Volltextes mit einer Langauswertung oder einer Kurzauswertung versehen wurden

Autor	Kommentar / Kurzauswertung
<p><b>Bishop MR, Logan BR, Gandham S, Bolwell BJ, Cahn JY, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Wiernik PH, McCarthy PL, Russell JA, Miller CB, Sierra J, Milone G, Keating A, Loberiza FR, Jr., Giralt S, Horowitz MM, Weisdorf DJ.</b> Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2008; 41 (7): 635-42.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p><b>Hunault M, Truchan-Graczyk M, Caillot D, Harousseau JL, Bologna S, Hemberlin C, Guyotat D, Berthou C, Casassus P, Baranger L, Bene MC, Ifrah N, Gyan E.</b> Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment: a GOELAMS trial. <i>Haematologica</i> 2007; 92 (12): 1623-30.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p><b>Mizuta S, Kohno A, Morishita Y, Atsuta Y, Sao H, Miyamura K, Sakamaki H, Ueda R, Morishima Y.</b> Long-term follow-up of 14 patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia following autologous bone marrow transplantation in first complete remission. <i>Int J Hematol</i> 2007; 85 (2): 140-5.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>

Autor	Kommentar / Kurzauswertung
<p><b>Tobinai K, Takeyama K, Arima F, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S, Kasai M, Ogura M, Sueoka E, Mukai K, Tajima K, Fukuda H, Shirakawa S, Hotta T, Masanori S.</b> Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9004. <i>Cancer Sci</i> 2007; 98 (9): 1350-7.</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>
<p><b>Willemze R, Labar B.</b> Post-remission treatment for adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: is there a role for autologous stem cell transplantation? <i>Semin Hematol</i> 2007; 44 (4): 267-73.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>

Insgesamt 4 Arbeiten wurden anhand eines Bewertungsbogens ausgewertet (siehe unten, a.). Eine Arbeit (Willemze et al. 2007) wurde einer Kurzauswertung unterzogen, da es sich um einen narrativen Review handelt (siehe unten, b.). Unter c. sind die übrigen 28 Arbeiten wiedergegeben, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden.



a) Auswertung anhand eines Bewertungsbogens

1	Quelle	Bishop MR, Logan BR, Gandham S, Bolwell BJ, Cahn JY, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Wiernik PH, McCarthy PL, Russell JA, Miller CB, Sierra J, Milone G, Keating A, Loberiza FR, Jr., Giralt S, Horowitz MM, Weisdorf DJ. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Bone Marrow Transplant 2008; 41 (7): 635-42.  Peer review: Ja
1a	Hersteller	National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
2	Studientyp	Nicht eindeutig zuzuordnen: Registerstudie mit Daten aus zwei unterschiedlichen Zentren
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Sponsoren und mögliche Interessenkonflikte aufgeführt
5	Indikation	ALL
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich von ALL-Patienten $\geq 18$ Jahre in 1. oder 2. CR, die entweder eine SZT mit unverwandtem Spender (URD-allo-SZT) oder eine autologe (auto-SZT) Stammzelltransplantation erhielten
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=260 - URD-allo-SZT: n=159 (48% in 1. CR, 91% TBI) - auto-SZT: n=101 (63% in 1. CR, 51% TBI)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Retrospektive Registerstudie, deswegen keine ITT-Analyse, keine Darstellung der Patientenströme

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gutes Matching bestand hinsichtlich Alter und Geschlecht, bei anderen prognostisch relevanten Merkmalen ergaben sich teilweise signifikante Differenzen (siehe Tabelle)			
		<b>Merkmal</b>	<b>Auto SZT</b>	<b>Allo SZT</b>	<b>p-Wert</b>
		Anzahl (n)	101	159	
		Alter (Jahre) Median / Streubereich	28,0 18-51	27,4 18-51	0,58
		Krankheitsstadium	CR1 63% CR2 37%	CR1 42% CR2 16%	0,014
		Zeit Diagnose – SZT (CR1) (Monate) Median / Streubereich	6,2 2-40	7,5 4-30	0,048
		Dauer CR1 (Monate), Median / Streubereich	31 6-111	19 6-115	0,33
		Zelllinie			0,032
		B-Zell	52%	42%	
		Z-Zell	21%	16%	
		k. A.	27%	43%	
		Leukozyten bei Diagnose			0,036
		≥ 50.000/µl	14%	21%	
		< 50.000/µl	68%	52%	
		k. A..	18%	26%	
Karyotyp			0,06		
Hoch-Risiko	17%	28%			
Normal	24%	13%			
Sonstige	16%	14%			
k. A.	44%	45%			
Empfänger CMV-positiv	45%	37%	0,232		
Konditionierung			<0,0001		
TBI+Cyclo +/- andere	51%	91%			
Bu+Cyclo +/- andere	40%	9%			
Andere	9%				
Zeitpunkt der Transplantation			<0,0001		
1989 – 1995	75%	42%			
1996 - 1998	25%	58%			
<b>Intervention</b>					
11	<b>Prüfintervention</b>	Autologe Stammzelltransplantation			
12	<b>Vergleichsintervention</b>	Allogene Stammzelltransplantation mit unverwandtem Spender			
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	nein			
14	<b>Studiendesign</b>	Retrospektive Registerstudie			

15	<b>Zahl der Zentren</b>	Die Daten der URD Transplantation kamen vom National Marrow Donor Programm, die Daten für die autologe Transplantation kamen vom Center for international Blood and Marrow Transplant Resarch.																					
16	<b>Randomisierung</b>	keine																					
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	entfällt																					
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Nein, offene Behandlung																					
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	Medianer Follow-Up von 77 (12–170) Monaten																					
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Retrospektiver Vergleich von Engraftment, TRM, Relapse und Survival																					
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>																						
22	<b>Ergebnisse</b>	<table border="1" data-bbox="577 817 1152 1160"> <thead> <tr> <th></th> <th>URD-allo-SZT</th> <th>auto-SZT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRM 100d</td> <td>28%*</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>TRM 1 yr</td> <td>43%*</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>TRM 2 yr</td> <td>45%*</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>Relapse 3 yr</td> <td>20%*</td> <td>58%</td> </tr> <tr> <td>LFS 5 yr</td> <td>33%</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>OS 5 yr</td> <td>34%</td> <td>29%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Signifikant höhere Behandlungsmortalität (TRM) nach 100d, einem und zwei Jahren bei der URD-allo-SZT.</li> <li>- Signifikant höhere Rezidivrate (Relapse) bei der auto-SZT nach 3 Jahren.</li> <li>- Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (LFS) und des Gesamtüberlebens (OS) nach 5 Jahren.</li> <li>- In der 2. CR zeigte sich nach Altersadjustierung der Ergebnisse ein Trend zugunsten der URD-allo-SZT in Bezug auf OS und LFS nach 5 Jahren. Ohne Altersadjustierung zeigten sich signifikante Unterschiede.</li> </ul>		URD-allo-SZT	auto-SZT	TRM 100d	28%*	5%	TRM 1 yr	43%*	8%	TRM 2 yr	45%*	9%	Relapse 3 yr	20%*	58%	LFS 5 yr	33%	29%	OS 5 yr	34%	29%
	URD-allo-SZT	auto-SZT																					
TRM 100d	28%*	5%																					
TRM 1 yr	43%*	8%																					
TRM 2 yr	45%*	9%																					
Relapse 3 yr	20%*	58%																					
LFS 5 yr	33%	29%																					
OS 5 yr	34%	29%																					
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Siehe 22																					
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Die Daten sprechen dafür, dass die autologe SZT weiterhin eine vertretbare Behandlungsoption darstellt, sofern kein Geschwister-spender zur Verfügung steht. Beide Methoden (autologe SZT und allogene SZT mit nicht-verwandtem Spender) bieten erwachsenen ALL-Patienten die Möglichkeit, eine Langzeitremission zu erreichen.																					

<p>25</p>	<p><b>Abschließende Bewertung</b></p>	<p>In dieser Registerstudie werden die Behandlungsergebnisse nach autologer und allogener Transplantation bei nicht verwandten Spendern in 1. oder 2. CR bei ALL-Patienten gegenüber gestellt.</p> <p>Diese Registerstudie gibt Hinweise auf eine geringere behandlungsbedingte Mortalität der auto-SZT im Vergleich zur URD-allo-SZT, jedoch auch auf ein höheres Rezidivrisiko. Beide Verfahren weisen in dieser Studie daher ein ähnliches Gesamtüberleben auf.</p> <p>Positiv hervorzuheben ist eine relevante Fallzahl, gutes Matching hinsichtlich Alter und Geschlecht.</p> <p>Schwächen der Arbeit sind, dass weder ein randomisierter Vergleich noch eine Matched-pair-Analyse durchgeführt wurden, so dass andere relevante Prognoseparameter in beiden Gruppen verschieden sind.</p> <p>Bei der Mehrzahl der Behandlungsfälle war zum Zeitpunkt der Durchführung der Transplantation eine hochauflösende HLA-Typisierung nicht verfügbar, so dass das Ergebnis der Fremdspender-Transplantation nicht die aktuelle Versorgungssituation widerspiegelt.</p>
-----------	---------------------------------------	---

1	Quelle	<b>Hunault M, Truchan-Graczyk M, Caillot D, Harousseau JL, Bologna S, Hemberlin C, Guyotat D, Berthou C, Casassus P, Baranger L, Bene MC, Ifrah N, Gyan E.</b> Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia-type treatment: a GOELAMS trial. <i>Haematologica</i> 2007; 92 (12): 1623-30.  Peer review: Ja
1a	Hersteller	Haematology Departments of Angers (MH, MT-G, NI); Dijon (DC); Nantes (J-LH); Nancy (SB); Reims (CH); Saint Etienne (DG); Brest (CB); and Bobigny (PC); Cytogenetics Department of Angers (LB); Immunology Department of Nancy (M-CB); Haematology Department of Tours (EG) France.
2	Studientyp	Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib: Randomisierte klinische Studien
4	Bezugsrahmen	Interessenskonflikte werden verneint, die Arbeit war Teil einer größeren, multizentrischen Studie (GOELAMS)
5	Indikation	T-lymphoblastisches Lymphom (T-LBL)  Anmerkung: Tabelle 3 der Publikation zeigt im Unterschied zur den im Abschnitt „Methoden“ dargestellten Einschlusskriterien, dass im Gesamtkollektiv der 45 insgesamt eingeschlossenen Patienten 53 % einen medullären Blastenanteil von $\geq 20$ % aufwiesen und somit der Diagnose ALL zuzuordnen wären.
6	Fragestellung Zielsetzung	Patienten mit T-lymphoblastischem Lymphom wurden randomisiert mit Chemotherapie (CTX) und Erhaltungstherapie oder Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltherapie (auto-SZT) behandelt.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=45, davon 27, die randomisiert wurden (medianes Alter 27 Jahre) - CTX (n=17, medianes Alter 2 Jahre <sup>1</sup> ) - auto-SZT (n=10, medianes Alter 21 Jahre) <sup>1</sup> Diese Angabe findet sich in der Publikation, es dürfte sich jedoch um einen Fehler in der Tabelle aus der Publikation handeln, da in dieser Gruppe 24% der Patienten über 35 Jahre alt sind.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Fallzahlplanung wurde bejaht, aber nicht weiter erläutert
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	ITT-Analyse wurde durchgeführt, Darstellung des Patientenflusses als Flowchart
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter und Geschlecht, weitere Abweichungen beschrieben
<b>Intervention</b>		
11	Prüfintervention	Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
12	Vergleichsintervention	Chemotherapie und Erhaltungstherapie

13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	keine									
14	<b>Studiendesign</b>	RCT									
15	<b>Zahl der Zentren</b>	19 Zentren									
16	<b>Randomisierung</b>	Ja, aber nicht detailliert beschrieben									
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Keine Angaben									
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Nein, offene Behandlung									
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	Medianer Follow-Up von 7,1 Jahren									
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Prospektive Erhebung von Overall survival, Relapse Free Survival, jeweils genaue Beschreibung									
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>										
22	<b>Ergebnisse</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS 7yr</th> <th>RFS 7yr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CTX</td> <td>65%</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>auto-SZT</td> <td>70%</td> <td>60%</td> </tr> </tbody> </table>		OS 7yr	RFS 7yr	CTX	65%	65%	auto-SZT	70%	60%
	OS 7yr	RFS 7yr									
CTX	65%	65%									
auto-SZT	70%	60%									
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>										
24	<b>Fazit der Autoren</b>	CTX und auto-SZT führen zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens.									
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine Subgruppenanalyse eines multizentrischen RCTs. Die Patienten mit T-lymphoblastischem Lymphom wurden randomisiert mit Chemotherapie (CTX) und Erhaltungstherapie oder Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltherapie (auto-SZT) behandelt.</p> <p>Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Positiv hervorzuheben ist die ITT-Auswertung und das randomisierte Design, jedoch umfasste die Untergruppe der randomisierten Patienten nur n=27, die sich auf 19 Zentren verteilen.</p> <p>Die Übertragbarkeit ist dadurch eingeschränkt, dass laut Einschlusskriterien Patienten mit T-lymphoblastischem Lymphom (T-LBL) eingeschlossen wurden, wahrscheinlich aber ca. 50 % tatsächlich eine ALL aufwiesen. Letztendlich bleibt die exakte diagnostische Abgrenzung zu ALL unklar.</p>									

1	Quelle	<b>Mizuta S, Kohno A, Morishita Y, Atsuta Y, Sao H, Miyamura K, Sakamaki H, Ueda R, Morishima Y.</b> Long-term follow-up of 14 patients with philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia following autologous bone marrow transplantation in first complete remission. Int J Hematol 2007; 85 (2): 140-5.  Peer review: Ja
1a	Hersteller	Department of Hematology, Fujita Health University Hospital, Toyoake, Japan
2	Studientyp	Fallserie
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Zu Interessenkonflikten wurden keine Angaben gemacht.
5	Indikation	Philadelphia- Chromosom positive ALL in der 1. CR nach (12 von 14 Pat.) Konditionierung mit TBI 12 Gy und hochdosiertem Cyclophosphamid und Cytarabin von 1985-2000.
6	Fragestellung Zielsetzung	Beschreibung des klinischen Outcomes von Patienten mit Philadelphia Chromosomen positiver ALL
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=14, Alter: 40 Jahre (12-57 Jahre) M:W = 8:6
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Fallserie, deswegen keine Fallzahlplanung oder Darstellung der Patientenströme
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Keine Vergleichsgruppe
<b>Intervention</b>		
11	Prüfintervention	Autologe Stammzelltransplantation
12	Vergleichsintervention	keine
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Fallserie
15	Zahl der Zentren	Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren.
16	Randomisierung	Keine Randomisierung
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	entfällt
18	Verblindung der Behandlung	Nein, offene Behandlung
19	Beobachtungsdauer	Medianer Follow-Up von 95,5 Monaten (nur Survivor).

20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Erhebung von Engraftment, Toxizität, Survival, MRD und Relapse						
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>							
22	<b>Ergebnisse</b>	8 Todesfälle (6 x Relapse innerhalb von 16 Monaten [Median] und Versterben 12 Monate später [Median], 2 x Tod durch eine interstitielle Pneumonie nach 122 und 147 Tagen).						
		<table border="1"> <tr> <td>DFS 5yr</td> <td>41,7% (CI 16,4-65,4%)</td> </tr> <tr> <td>OS 5yr</td> <td>38,6% (CI 13,4-63,6%)</td> </tr> <tr> <td>Relapse 5yr</td> <td>51,4% (CI 27-80,8%)</td> </tr> </table>	DFS 5yr	41,7% (CI 16,4-65,4%)	OS 5yr	38,6% (CI 13,4-63,6%)	Relapse 5yr	51,4% (CI 27-80,8%)
		DFS 5yr	41,7% (CI 16,4-65,4%)					
		OS 5yr	38,6% (CI 13,4-63,6%)					
Relapse 5yr	51,4% (CI 27-80,8%)							
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	1 Patient mit oraler Stomatitis (Grad 3)						
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Die autologe SZT kann eine alternative Therapie bei Ph+ ALL darstellen.						
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>In dieser Fallserie werden die Behandlungsergebnisse nach autologer Stammzelltransplantation bei Patienten Ph+ ALL dargestellt. Es zeigt sich ein im Vergleich zu den in der Literatur laut Autoren angegebenen längerfristigen Remissionen von nur 20 % bei Ph+ ALL ein deutlich besseres Outcome nach autologer SZT.</p> <p>Methodische Schwächen sind die geringe Fallzahl sowie das retrospektive Design. Diese sind vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung zu bewerten.</p> <p>Hinsichtlich der Übertragbarkeit ist zu bedenken, dass hier Daten aus dem Jahr 2000, also vor dem Einsatz von Kinaseinhibitoren wie Imatinib, angegeben werden.</p>						



1	Quelle	Tobinai K, Takeyama K, Arima F, Aikawa K, Kobayashi T, Hanada S, Kasai M, Ogura M, Sueoka E, Mukai K, Tajima K, Fukuda H, Shirakawa S, Hotta T, Masanori S. Phase II study of chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9004. Cancer Sci 2007; 98 (9): 1350-7. Peer review: Ja
1a	Hersteller	National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan
2	Studientyp	Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
4	Bezugsrahmen	Unterstützung durch „Grants in Aid for Cancer Research“ vom Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt und von der „Science and Technology Agency“
5	Indikation	ALL und T- lymphoblastisches Lymphom (T-LBL)
6	Fragestellung Zielsetzung	Die Arbeit behandelt die Postremissions-Chemotherapie unter Verwendung von G-CSF bei Erwachsenen mit ALL und T-lymphoblastischem Lymphom (T-LBL). Bei einem Teil der Pat. wurde eine Stammzelltransplantation (SZT) nach unterschiedlichen Konditionierungsprotokollen durchgeführt. Die übrigen erhielten Chemotherapie. Keine Randomisierung.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	n=143, medianes Alter: 41 Jahre (15-69 Jahre) - ALL: n=126, davon 18% Ph+ - T-LBL: n=17 - Pat. mit SZT: n=36, medianes Alter 25 J. (15-48 J.) - autolog: 20 - allogene: 16
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Fallzahlplanung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Keine ITT-Analyse, keine Darstellung des Patientenflusses
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Nicht dargestellt
<b>Intervention</b>		
11	Prüfintervention	Autologe Stammzelltransplantation
12	Vergleichsintervention	Allogene Stammzelltransplantation
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Chemotherapie
14	Studiendesign	Nicht randomisierte, prospektive Vergleichstudie
15	Zahl der Zentren	Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren.
16	Randomisierung	Keine Randomisierung

17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	entfällt																				
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Nein, offene Behandlung																				
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	Medianer Follow-Up von 9 Jahren																				
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Overall Survival (OS) und Progression Free Survival (PFS)																				
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	keine Angaben																				
22	<b>Ergebnisse</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>medianes ÜL</th> <th>OS 5yr</th> <th>PFS 5yr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>alle</td> <td>26 Mo</td> <td>32%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>SZT</td> <td>--</td> <td>58%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>-autol.</td> <td>--</td> <td>39%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>-allo.</td> <td>--</td> <td>75%</td> <td>--</td> </tr> </tbody> </table> <p>OS = Overall Survival, PFS = Progression free survival</p> <p>Die Verteilung der prognostisch relevanten Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen ist nicht dargestellt. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv hatten die SZT-Patienten eine höhere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (JÜW). Für die allogene SZT wird eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit angegeben als für die autologe SZT. Keine Angabe, ob die genannten Unterschiede signifikant sind. Die Behandlungsergebnisse der Patienten, die allein Chemotherapie erhielten, wurden nicht dargestellt.</p>		medianes ÜL	OS 5yr	PFS 5yr	alle	26 Mo	32%	26%	SZT	--	58%	--	-autol.	--	39%	--	-allo.	--	75%	--
	medianes ÜL	OS 5yr	PFS 5yr																			
alle	26 Mo	32%	26%																			
SZT	--	58%	--																			
-autol.	--	39%	--																			
-allo.	--	75%	--																			
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Siehe 22																				
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Aufgrund der Heterogenität der Pat. mit SZT können die Ergebnisse nicht generalisiert werden. Insbesondere aber die Ergebnisse der allogenen SZT in der 1. CR lassen weitere Untersuchungen nützlich erscheinen.																				
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>In dieser prospektiv vergleichenden Kohortenstudie wurden die Behandlungsergebnisse nach allogener oder autologer SZT und Chemotherapie bei Patienten mit ALL und T-LBL dargestellt.</p> <p>Im Vergleich zum Gesamtkollektiv hatten die SZT-Patienten eine höhere 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (JÜW). Für die allogene SZT wird eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit angegeben als für die autologe SZT.</p> <p>Positiv hervorzuheben ist das relative lange Follow-Up und das prospektiv vergleichende Design.</p> <p>Zu kritisieren sind die fehlenden Informationen über die Verteilung der Patientencharakteristika und über die Ergebnisse der Chemotherapie-Patienten sowie fehlende Angaben zum p-Wert. Es handelte sich nicht um einen randomisierten Vergleich oder eine Matched-pair-Analyse.</p> <p>Die Übertragbarkeit ist aufgrund der unvollständigen Ergebnisdarstellung nicht zu bewerten.</p>																				

**b) Kurzauswertung**

<p><b>Willemze R, Labar B.</b> Post-remission treatment for adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: is there a role for autologous stem cell transplantation? <i>Semin Hematol</i> 2007; 44 (4): 267-73.</p>	<p>Review, der den aktuellen Stand 2007 zur Therapie von Patienten mit ALL in der 1. CR zusammenfasst. Der Autor vermutet vergleichbare Behandlungsergebnisse von Konsolidierungstherapie und autologer SZT bei ALL in CR. In einer großen Studie (MRC/ECOG) sei das krankheitsfreie Überleben nach autologer SZT im Vergleich zur Chemotherapie jedoch geringer gewesen. Der Hauptvorteil von autologer SZT könnte die kürzere Behandlungsdauer im Vergleich zur Chemotherapie sein. Hieraus ergeben sich keine zusätzlichen Erkenntnisse.</p>
---	---

**c) Übrige Publikationen, die auf Basis des Volltextes als thematisch nicht relevant oder als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden**

Autor	Kommentar
<p><b>Arcese W, Rocha V, Labopin M, Sanz G, Iori AP, de Lima M, Sirvent A, Busca A, Asano S, Ionescu I, Wernet P, Gluckman E.</b> Unrelated cord blood transplants in adults with hematologic malignancies. <i>Haematologica</i> 2006; 91 (2): 223-30.</p>	<p>Bewertet allogene SZT mit Nabelschnurblut. Keine relevante Aussage zur autologen SZT. Thematisch nicht relevant.</p>
<p><b>Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Ritz J, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ.</b> A prognostic score for patients with acute leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008; 14 (1): 28-35.</p>	<p>Keine Aussage zu autologen SZT. Thematisch nicht relevant.</p>
<p><b>Ballester G, Tirona MT, Ballester O.</b> Hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. <i>Oncology (Williston Park)</i> 2007; 21 (13): 1576-83.</p>	<p>Review, keine eigenen Daten. Nicht relevant.</p>
<p><b>Bartolozzi B, Bosi A, Orsi C.</b> Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. <i>Cancer</i> 2007; 109 (2): 343.</p>	<p>Letter mit Verweis auf einen Kongressbeitrag (Orsi C, 35th. ESCP Symposium, Vienna 2006). Nicht relevant.</p>
<p><b>Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M.</b> Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. <i>Haematologica</i> 2007; 92 (4): 533-41.</p>	<p>Übersichtsarbeit , andere Diagnose (AML). Nicht relevant.</p>

Autor	Kommentar
<p><b>Davies SM, Rowe JM, Appelbaum FR.</b> Indications for Hematopoietic Cell Trans-plantation in Acute Leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2008; 14 (1 SUPPL.): 154-64.</p>	<p>Übersichtsarbeit: Therapie von AML und ALL bei Kindern und Erwachsenen. Keine eigenen Daten. Nicht relevant.</p>
<p><b>de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, Rea D, Cayuela JM, Vekemans MC, Reman O, Buzyn A, Pigneux A, Escoffre M, Chalandon Y, Macintyre E, Lheritier V, Vernant JP, Thomas X, Ifrah N, Dombret H.</b> Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. <i>Blood</i> 2007; 109 (4): 1408-13.</p>	<p>Der mögliche Stellenwert einer kombinierten Induktion (Chemotherapie plus Imatinib) steht im Fokus dieser Arbeit. Nur geringer Anteil von autologen SZT-Patienten (6 von 45). Sinnvoller Vergleich mit Chemotherapie nicht möglich.</p>
<p><b>de Lima M, Shpall E.</b> Strategies for widening the use of cord blood in hematopoietic stem cell transplantation. <i>Haematologica</i> 2006; 91 (5): 584-7.</p>	<p>Editorial: Beschäftigt sich mit möglichen Indikationen zur allogenen SZT mit Nabelschnurblut. Keine Aussage zur autologen SZT bei ALL.</p>
<p><b>Devine S.</b> Stem cell transplantation: Current research directions in leukemia. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2007; 5 (8): 593-5+626.</p>	<p>Interview mit einem Experten: Hier liegt der Fokus auf der allogenen SZT bei AML. Nicht relevant.</p>
<p><b>Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bostrom BC, Breneman JC, Hawks R, Steele D, Zipf T, Stram DO, Villaluna D, Trigg ME.</b> Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Groupstudy CCG-1941. <i>J Clin Oncol</i> 2006; 24 (19): 3150-6.</p>	<p>Nur 1 Pat mit autolog. Knochmarktransplantation. Keine relevante Aussage zum Nutzen der autolog. Knochmarktransplantation möglich.</p>
<p><b>Kasteng F, Sobocki P, Svedman C, Lundkvist J.</b> Economic evaluations of leukemia: A review of the literature. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> 2007; 23 (1): 43-53.</p>	<p>Übersichtsarbeit zur gesundheitsökonomischen Evaluation der Therapie bei Leukämie. Beinhaltet keine vergleichende Untersuchung zw. Chemotherapie und Stammzelltherapie. Somit nicht relevant.</p>
<p><b>Madrigal A, Shaw BE.</b> Immunogenetic factors in donors and patients that affect the outcome of hematopoietic stem cell transplantation. <i>Blood Cells Mol Dis</i> 2008; 40 (1): 40-3.</p>	<p>Retrospektive Registeranalyse: Beschäftigt sich ausschließlich mit prätherapeutischen molekulargenetischen Marken vor allogener SZT, insbesondere mit dem Ausmaß der HLA-Übereinstimmung. Keine Aussage zur autologen SZT.</p>

Autor	Kommentar
<p><b>Mohty M, Labopin M, Tabrizzi R, Theorin N, Fauser AA, Rambaldi A, Maertens J, Slavin S, Majolino I, Nagler A, Blaise D, Rocha V.</b> Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. <i>Haematologica</i> 2008; 93 (2): 303-6.</p>	<p>Beschäftigt sich ausschließlich mit allogener Transplantation nach dosisreduzierter Konditionierung. Keine Aussage zur autologen SZT.</p>
<p><b>Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, Streford JC, Gibson BE, Kinsey SE, Eden TO, Vora AJ, Mitchell CD, Harrison CJ.</b> Prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21). <i>Blood</i> 2007; 109 (6): 2327-30.</p>	<p>Betrifft Kinder und Jugendliche mit ALL, untersucht prognostischen Stellenwert eines seltenen molekulargenetischen Markers. Keine Aussage zur autologen SZT.</p>
<p><b>National Cancer Institute (NCI).</b> Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®). Treatment statement for Health professionals. Bethesda: NCI, 2008, Zugriff am 24.04.2008.</p>	<p>Keine Aussage zum Stellenwert autologe SZT bei ALL in CR. Bei Rezidiv und fehlendem Spender: Einschluss in klin. Studien zur Prüfung autologe SZT empfohlen.</p> <p>Scheinbar keine Leitlinie im eigentlichen Sinn, sondern eine autoritative, aktualisierte Informationsquelle für Ärzte. Thematisch nicht relevant.</p>
<p><b>Naumann F, Kruse E, Weingart O, Bohlius J, Hübel K, Herrmann-Frank A, Skipka G, Engert A.</b> Autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in adult acute lymphocytic leukaemia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols</i> 2007; (4): CD006835.</p>	<p>Nur das Protokoll eines Cochrane-Reviews, keine Ergebnisdarstellung. Nicht relevant.</p>
<p><b>Nivison-Smith I, Bradstock KF, Dodds AJ, Hawkins PA, Ma DDF, Moore JJ, Simpson JM, Szer J.</b> Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Australia and New Zealand, 1992-2004. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 2007; 13 (8): 905-12.</p>	<p>Darstellung der Registerdaten aus Australien und Neuseeland aus den Jahren 1992-2004. In diesem Zeitraum wurden 889 autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt. Mit Ausnahme der Angabe des Verlaufes der Behandlungsmortalität (TRM) werden keine Behandlungsergebnisse dargestellt. Daher ist diese Arbeit für eine Nutzenbewertung nicht relevant.</p>
<p><b>Pui C-H, Evans WE.</b> Treatment of acute lymphoblastic leukemia. <i>N Engl J Med</i> 2006; 354 (2): 166-78.</p>	<p>Review: Keine Aussage zur autologen SZT.</p>

Autor	Kommentar
<p><b>Pui C-H, Robison LL, Look AT.</b> Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet 2008; 371 (9617): 1030-43.</p>	<p>Übersichtsartikel für die Fortbildung (Seminar). Der einzige Satz zur auto-SZT: "Autologous transplantation, despite several practical advantages, has failed to enhance outcome in either adult or paediatric acute lymphoblastic leukaemia." Nicht relevant.</p>
<p><b>Ribera J-M, Ortega J-J, Oriol A.</b> In reply [4]. J Clin Oncol 2007; 25 (18): 2627-8.</p>	<p>Korrespondenz. Nicht relevant.</p>
<p><b>Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Pérez Hurtado JM, González Valentín ME, Martín Reina V, Molinés A, Ortega Rivas F, Moreno MJ, Rivas C, Egurbide I, Heras I, Poderós C, Martínez Revuelta E, Guinea JM, Del Potro E, Deben G.</b> Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. J Clin Oncol 2007; 25 (1): 16-24.</p>	<p>Betrachtet die Ergebnisse von Chemotherapie, allogener oder autologer SZT bei Kindern bis zu 17 Jahren. Nicht relevant für die aktuelle Fragestellung.</p>
<p><b>Seiter K.</b> Acute lymphoblastic leukemia. Last Updated: Sep 22, 2006. eMedicine.com, Zugriff am 24.04.2008.</p>	<p>Übersichtsartikel in einem Web-Portal zur ärztlichen Fortbildung. Nicht relevant.</p>
<p><b>Spinelli O, Peruta B, Tosi M, Guerini V, Salvi A, Zanotti MC, Oldani E, Grassi A, Intermesoli T, Mico C, Rossi G, Fabris P, Lambertenghi Deliliers G, Angelucci E, Barbui T, Bassan R, Rambaldi A.</b> Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2007; 92 (5): 612-8.</p>	<p>Untersucht wird MDR-Bestimmung vor und nach allogener SZT und deren prognostische Relevanz bei Patienten mit ALL. Keine Aussage zur autologen SZT.</p>
<p><b>Wade JA, Hurley CK, Takemoto SK, Thompson J, Davies SM, Fuller TC, Rodey G, Confer DL, Noreen H, Haagenson M, Kan F, Klein J, Eapen M, Spellman S, Kollman C.</b> HLA mismatching within or outside of cross-reactive groups (CREGs) is associated with similar outcomes after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2007; 109 (9): 4064-70.</p>	<p>Registeranalyse: Befasst sich ausschließlich mit HLA-Testung für die allogene SZT mit nicht verwandtem Spender. Keine Aussage zur autologen SZT.</p>

Autor	Kommentar
<p><b>Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, Beelen DW, Beck J, Stelljes M, Born-häuser M, Reichle A, Perz J, Haas R, Ganser A, Schmid M, Kanz L, Lenz G, Kaufmann M, Binckebanck A, Brück P, Reutzel R, Gschaidmeier H, Schwartz S, Hoelzer D, Ottmann OG.</b> Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood 2006; 108 (5): 1469-77.</p>	<p>Der mögliche Stellenwert einer kombinierten Therapie mit Imatinib steht im Fokus dieser Arbeit. Nicht relevant.</p>
<p><b>Yanada M, Naoe T.</b> Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. Leuk Lymphoma 2006; 47 (9): 1747-53.</p>	<p>Phase-2-Studie, in die erwachsene Patienten (ab 15 Jahren) mit Ph+ ALL eingeschlossen wurden. Untersucht wurde die Kombination von Chemotherapie und Imatinib zur Induktion und allogener SZT (sofern Spender verfügbar) zur Konsolidierung. Behandlung mit autologer SZT wurde nicht untersucht.</p>
<p><b>Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Aki-yama H, Usui N, Yagasaki F, Nishii K, Ueda Y, Takeuchi M, Miyawaki S, Maruta A, Narimatsu H, Miyazaki Y, Ohtake S, Jinnai I, Matsuo K, Naoe T, Ohno R.</b> Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib combined chemotherapy. Haematologica 2008; 93 (2): 287-90.</p>	<p>Behandelt den Karyotyp als Prognosefaktor bei Patienten mit Philadelphia+ ALL. Autologe SZT nicht erwähnt. Nicht relevant.</p>

**2. Update-Recherche**

Die 2. Update-Recherche bezieht sich auf den Zeitraum von April 2008 bis November 2010. Die Literaturrecherche ergab insgesamt 660 Dokumente.

Bei der Überprüfung der 660 Dokumente auf der Grundlage der Abstracts konnten 13 potentiell relevante Arbeiten identifiziert werden. Diese wurden anschließend auf der Grundlage des Volltextes bewertet.

Die folgende Übersicht (Tabelle 2) zeigt, welche Studien einer Langauswertung (Bewertungsbogen) oder einer Kurzauswertung zugeführt wurden:

**Tabelle 2:** Publikationen, die auf Basis des Volltextes mit einer Langauswertung oder einer Kurzauswertung versehen wurden

Autor	Kommentar / Kurzauswertung
<b>Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, Ossenkoppele G, Sonneveld P, Maertens J, van Marwijk KM, Schaafsma MR, Wijermans PW, Biesma DH, Wittebol S, Voogt PJ, Baars JW, Zachee P, Verdonck LF, Lowenberg B, Dekker AW.</b> Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. <i>Blood</i> 2009; 113 (6): 1375-82. PM:18988865	Siehe Kurzauswertung
<b>Dudler C, Bargetzi M, Tichelli A, Gratwohl A, Passweg JR, Wernli M.</b> DV-ICE, intensive induction and early transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a phase II study. <i>Eur J Haematol</i> 2009; 83 (6): 512-8. PM:19614953	Siehe Kurzauswertung
<b>Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, Kantarjian HM.</b> Adult acute lymphoblastic leukemia: Concepts and strategies. <i>Cancer</i> 2010; 116 (5): 1165-76. <a href="http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123262204/PDFSTART">http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123262204/PDFSTART</a>	Siehe Kurzauswertung
<b>Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Gokbuget N, Hoelzer D, Doubek M, Mayer J, Piatkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, Dombret H, Ribera JM, Piccaluga PP, Czerw T, Kyrzcz-Krzemien S, Holowiecki J.</b> Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. <i>Bone Marrow Transplant</i> 2010; 45 (6): 1095-101. PM:19855438	Siehe Kurzauswertung
<b>Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, McMillan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM.</b> In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). <i>Blood</i> 2008; 111 (4): 1827-33.	Siehe Bewertungsbogen
<b>Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, Paluszewska M, Seferynska I, Lewandowski K, Kielbinski M, Czyz A, Balana-Nowak A, Krol M, Skotnicki AB, Jedrzejczak WW, Warzocha K, Lange A, Hellmann A.</b> Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. <i>Br J Haematol</i> 2008; 142 (2): 227-37. PM:18492099	Siehe Kurzauswertung



Autor	Kommentar / Kurzauswertung
<p><b>Imrie K, Rumble RB, Crump M.</b> Stem Cell Transplantation in Adults. Toronto: Cancer Care Ontario, 2009, <a href="http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=35448">http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=35448</a></p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p><b>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.</b> 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.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p><b>Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, Dewald G, Ferrando A, Fielding AK, Goldstone AH, Ketterling RP, Litzow MR, Luger SM, McMillan AK, Mansour MR, Rowe JM, Tallman MS, Lazarus HM.</b> T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). Blood 2009; 114 (25): 5136-45.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p><b>National Cancer Institute (NCI).</b> Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Last Modified: 07/08/2010. <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/healthprofessional/allpages">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/healthprofessional/allpages</a> , Zugriff am 03.11.2010.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p><b>Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, Bethencourt C, Moscardo F, Bueno J, Grande C, del PE, Guardia R, Brunet S, Bergua J, Bernal T, Moreno MJ, Calvo C, Bastida P, Feliu E, Ribera JM.</b> Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica 2010; 95 (4): 589-96. PM:20145276</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p><b>Patel B, Rai L, Buck G, Richards SM, Mortuza Y, Mitchell W, Gerrard G, Moorman AV, Duke V, Hoffbrand AV, Fielding AK, Goldstone AH, Foroni L.</b> Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. Br J Haematol 2010; 148 (1): 80-9.</p>	<p>Siehe Kurzauswertung</p>
<p><b>Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P.</b> Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis. Cancer 2010; 116 (14): 3447-57. PM:20564092</p>	<p>Siehe Bewertungsbogen</p>

Insgesamt 2 Arbeiten wurden anhand eines Bewertungsbogens ausgewertet (siehe unten, a.).  
 11 Arbeiten wurden einer Kurzauswertung unterzogen (siehe unten, b.).

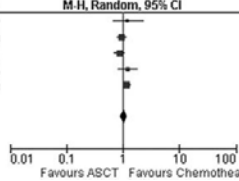
a) Auswertung anhand eines Bewertungsbogens

1	Quelle	Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, Mc-Millan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood 2008; 111 (4): 1827-33. Peer review: ja
1a	Hersteller	MRC UKALLXII/ECOG E2993 Studiengruppe des UK Medical Research Council (MRC) und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
2	Studientyp	Randomisierte klinische Studie mit Zuteilung in Abhängigkeit der Verfügbarkeit eines passenden Familienspenders (donor vs. no-donor Prinzip) und tatsächlicher Randomisierung im no-donor Arm der Studie (Vergleich zwischen autologer SZT und alleiniger Chemotherapie)
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	Ib: Randomisierte klinische Studie
4	Bezugsrahmen	Onkologische Abteilungen verschiedener Kliniken in Großbritannien und den USA
5	Indikation	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich der Behandlungsergebnisse von allogener und autologer Stammzelltransplantation sowie einer alleinigen Chemotherapie auf die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), ereignisfreies Überleben (EFS) und nicht-rezidivbedingte Mortalität (NRM)
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Rekrutierungszeitraum: 1993-2006 <u>Einschlusskriterien:</u> Patienten mit neu diagnostizierter ALL Alter: 15-69 (1993-2002) 15-64 (2003-2006)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Die Fallzahlschätzung erfolgte dahingehend, dass für den Vergleich der autologen SZT mit der alleinigen Chemotherapie eine Fallzahl von 550 Patienten angenommen wurde, um mit einer Power von 95% eine absolute Differenz im ereignisfreien Überleben (EFS) von 15% nachweisen zu können.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Differenzierte Angaben nebst Abbildung der Patientenströme in einem Flussdiagramm vorhanden. Insgesamt wurden 1929 Patienten eingeschlossen, 16 mussten aufgrund einer Fehldiagnose ausgeschlossen werden. Für den für die Fragestellung relevanten Vergleich von autologer SZT und alleiniger Chemotherapie konnten 456 Patienten eingeschlossen werden.

10	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	Hierzu finden sich in dieser Publikation keine Angaben, die Autoren verweisen diesbezüglich und in Bezug auf weitere methodische Details auf eine weitere Publikation: Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood. 2005;106:3760-3767.
<b>Intervention</b>		
11	<b>Prüfintervention</b>	Allogene SZT mit Geschwisterspender
12	<b>Vergleichsintervention</b>	Autologe SZT Alleinige Chemotherapie
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	
14	<b>Studiendesign</b>	Siehe Punkt 2
15	<b>Zahl der Zentren</b>	Keine Angaben zur Zahl der Zentren in dieser Publikation
16	<b>Randomisierung</b>	Siehe Punkt 2
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	Keine Angaben
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	Keine Angaben
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	Keine Angabe zum Nachbeobachtungszeitraum in dieser Publikation. Es werden maximal die Ergebnisse nach 5 Jahren berichtet
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	Primäres Zielkriterium: Gesamtüberleben (OS)
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	Sekundäre Zielkriterien: Ereignisfreies Überleben (EFS), Rezidivrate, nicht-rezidivbedingte Mortalität

		<p>Der „donor“ versus „no donor“ Vergleich in der Gruppe mit Ph-negativer ALL mit Ergebnis der HLA-Typisierung (n=1031) ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für die „donor“-Gruppe (5-Jahresüberleben 53 % vs. 45 %, p=0,01). Die Untergruppenanalyse ergab einen signifikanten Überlebensvorteil nur in der Standardrisiko- nicht in der Hochrisiko-Gruppe. 456 Patienten erhielten nach Randomisation eine autologe SZT (n=229) oder eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie (n=227), davon waren 16 Ph+.</p> <p>Für die Chemotherapiegruppe zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil (5-Jahresüberleben 46 % vs. 37 %, p=0,03). Nachfolgende Graphik wurde der Publikation entnommen:</p> <div data-bbox="582 607 1236 985"> <p><b>B Overall Survival</b></p> </div> <p>Die Differenz war in der Hochrisiko- und Standardrisikogruppe vergleichbar, allerdings (vermutlich aufgrund zu geringer Fallzahlen in der Untergruppenanalyse) nicht mehr signifikant.</p> <p>Für das Ereignis- bzw. Rezidiv-freie Überleben wurde ein vergleichbarer Vorteil für die Chemotherapiegruppe beschrieben (siehe nachfolgende Abb. aus der Originalpublikation).</p> <div data-bbox="574 1252 1236 1630"> <p><b>A Event-Free Survival</b></p> </div>
22	Ergebnisse	<p>Hierzu finden sich keine dezidierten Angaben</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	

<p><b>24</b></p>	<p><b>Fazit der Autoren</b></p>	<p>Die Autoren stellen fest, dass das ereignisfrei Überleben und das Gesamtüberleben in der Chemotherapiegruppe bei Betrachtung aller Patienten signifikant besser war, bei Betrachtung von Subgruppen war dies nicht der Fall, diese Vergleiche hätten jedoch nicht die nötige statistische Power gehabt.</p> <p>Die Autoren folgern, dass die Geschwisterspender-SZT die Behandlungsform der Wahl bei Patienten mit einer Standardrisiko-ALL in Remission sei, da diese die größte Chance auf ein langfristiges Überleben biete. Bei Patienten ohne einen passenden Geschwisterspender habe die autologe SZT ein weniger günstiges Behandlungsergebnis als die alleinige Chemotherapie.</p>
<p><b>25</b></p>	<p><b>Abschließende Bewertung</b></p>	<p>In dieser randomisierten Studie konnte dargestellt werden, dass die autologe SZT der alleinigen Chemotherapie bei einem bestimmten Patientenkollektiv (bei ALL-Patienten im Alter bis zu 64 Jahren in der Erstlinientherapie) hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens nach 5 Jahren signifikant unterlegen ist.</p> <p>Die Publikation weist in Hinblick auf die Berichtsqualität einige Schwächen auf. Angaben zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen fehlen.</p> <p>Aufgrund der hohen methodischen Qualität dieser Studie und der vergleichsweise großen Zahl der eingeschlossenen Patienten besitzen die Ergebnisse dieser Studie einen besonderen Stellenwert.</p>

1	<b>Quelle</b>	<b>Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Raanani P.</b> Man-agement of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: sys-tematic review and meta-analysis. Cancer 2010; 116 (14): 3447-57. PM:20564092 Peer review Ja																																																																																																
2	<b>Dokumenttyp</b>	Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse)																																																																																																
3	<b>Bezugrahmen</b>	Verschiedene klinische Abteilungen israelischer Behandlungszentren: Institute of Hematology, Davidoff Center, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel; Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel; Infectious Disease Unit, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel Interessenkonflikte werden nicht angegeben.																																																																																																
4	<b>Erkrankung / Indikation</b>	Akute lymphatische Leukämie (ALL) in erster kompletter Remission (CR1)																																																																																																
5	<b>Fragestellung / Technologie</b>	Vergleich der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit ALL in CR1: allogenen SZT, autologe SZT, konventionelle (alleinige) Chemotherapie																																																																																																
5a	<b>Evidenzstufe</b>	I a Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b (Randomisierte klinische Studien)																																																																																																
6	<b>Methodik</b>	Ausreichende Darstellung der Methodik der Literaturrecherche und -bewertung in der Publikation, der Recherchezeitraum reichte bis März 2009. Eingeschlossen wurden Studien, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten &gt; 15 Jahren mit ALL in CR1 untersucht</li> <li>• RCTs und „genetisch randomisierte“ RCTs</li> <li>• Untersuchte Interventionen: allogene und autologe SZT, konventionelle Chemotherapie</li> </ul>																																																																																																
7	<b>Ergebnisse</b>	<p>Es konnten für den Vergleich von autologer SZT und alleiniger Chemotherapie insgesamt 5 Studien (6 Publikationen) mit insgesamt 963 Patienten einbezogen werden.</p> <p>In Bezug auf den Vergleich zwischen autologer SZT und Chemotherapie wird festgestellt, dass kein signifikanter Unterschied in der ACM (All cause mortality, Gesamtsterblichkeit) und kein signifikanter Unterschied in der Rezidivrate besteht, während die nicht-rezidivbedingte Sterblichkeit (NRM) bei autologer SZT signifikant höher als bei Chemotherapie ist (relatives Risiko 1,77, 95 %-Konfidenzintervall 1,12 – 2,8).</p> <table border="1" data-bbox="582 1668 1404 1870"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">ASCT</th> <th colspan="2">Chemotherapy</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bernasconi, Leukemia 1992</td> <td>9</td> <td>14</td> <td>8</td> <td>15</td> <td>5.3%</td> <td>1.21</td> <td>[0.65, 2.23]</td> <td>1992</td> </tr> <tr> <td>Thiebaut, HO clin NA 2000</td> <td>63</td> <td>95</td> <td>68</td> <td>96</td> <td>26.5%</td> <td>0.94</td> <td>[0.77, 1.13]</td> <td>2000</td> </tr> <tr> <td>Thomas, JCO 2004</td> <td>48</td> <td>70</td> <td>47</td> <td>59</td> <td>25.1%</td> <td>0.86</td> <td>[0.70, 1.06]</td> <td>2004</td> </tr> <tr> <td>Ribera, Haematologica 2005</td> <td>29</td> <td>50</td> <td>23</td> <td>48</td> <td>11.8%</td> <td>1.21</td> <td>[0.83, 1.77]</td> <td>2005</td> </tr> <tr> <td>Goldstone, Blood 2008</td> <td>144</td> <td>229</td> <td>123</td> <td>227</td> <td>31.3%</td> <td>1.16</td> <td>[0.99, 1.36]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>458</b></td> <td></td> <td><b>445</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.02</b></td> <td><b>[0.88, 1.19]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">293</td> <td colspan="2">269</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.01; Chi<sup>2</sup> = 7.41, df = 4 (P = 0.12); I<sup>2</sup> = 46%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>Figure 3. All-cause mortality for the comparison of autologous stem cell transplantation (ASCT) versus chemotherapy is shown. Relative risks were pooled using the random-effects model on a logarithmic scale from 0.1 to 10. M-H indicates Mantel-Haenszel; CI, confidence interval; HO Clin NA, Hematology/Oncology Clinics of North America; JCO, Journal of Clinical Oncology</p>	Study or Subgroup	ASCT		Chemotherapy		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	Bernasconi, Leukemia 1992	9	14	8	15	5.3%	1.21	[0.65, 2.23]	1992	Thiebaut, HO clin NA 2000	63	95	68	96	26.5%	0.94	[0.77, 1.13]	2000	Thomas, JCO 2004	48	70	47	59	25.1%	0.86	[0.70, 1.06]	2004	Ribera, Haematologica 2005	29	50	23	48	11.8%	1.21	[0.83, 1.77]	2005	Goldstone, Blood 2008	144	229	123	227	31.3%	1.16	[0.99, 1.36]	2008	<b>Total (95% CI)</b>		<b>458</b>		<b>445</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.02</b>	<b>[0.88, 1.19]</b>		Total events	293		269						Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 7.41, df = 4 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 46%									Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)								
Study or Subgroup	ASCT			Chemotherapy		Weight	Risk Ratio		Year																																																																																									
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI		M-H, Random, 95% CI																																																																																											
Bernasconi, Leukemia 1992	9	14	8	15	5.3%	1.21	[0.65, 2.23]	1992																																																																																										
Thiebaut, HO clin NA 2000	63	95	68	96	26.5%	0.94	[0.77, 1.13]	2000																																																																																										
Thomas, JCO 2004	48	70	47	59	25.1%	0.86	[0.70, 1.06]	2004																																																																																										
Ribera, Haematologica 2005	29	50	23	48	11.8%	1.21	[0.83, 1.77]	2005																																																																																										
Goldstone, Blood 2008	144	229	123	227	31.3%	1.16	[0.99, 1.36]	2008																																																																																										
<b>Total (95% CI)</b>		<b>458</b>		<b>445</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.02</b>	<b>[0.88, 1.19]</b>																																																																																											
Total events	293		269																																																																																															
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.01; Chi <sup>2</sup> = 7.41, df = 4 (P = 0.12); I <sup>2</sup> = 46%																																																																																																		
Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)																																																																																																		

8	<b>Ökonomische Evaluation</b>	Nein
8.1	<b>Methodik der ökonomischen Evaluation</b>	Entfällt
8.2	<b>Ergebnisse der ökonomischen Evaluation</b>	Entfällt
9	<b>Fazit der Autoren</b>	Eine Empfehlung zur Anwendung der autologen SZT in der Regelversorgung leiten die Autoren aus diesen Daten nicht ab. Sie halten einen Nutzen bei jungen Patienten mit Philadelphia-negativer ALL für möglich und empfehlen, die autologe SZT besonders in dieser Untergruppe weiter in klinischen Studien zu untersuchen.
10	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>In diesem systematischen Review wurde eine Metaanalyse unter Einschluss von 5 Studien mit insgesamt 963 Patienten zum Vergleich von autologer SZT und alleiniger Chemotherapie bei Patienten mit ALL in CR1 durchgeführt. Bezüglich der Gesamtsterblichkeit (auf der Basis der Daten von 903 Patienten) zeigte sich kein signifikanter Unterschied, die nicht-rezidivbedingte Sterblichkeit war nach autologer SZT jedoch signifikant höher. Eine weitere wesentliche Aussage der Studie war, dass die allogene SZT der autologen SZT und der alleinigen Chemotherapie insbesondere bei Patienten mit einem Standardrisiko überlegen war.</p> <p>Die Methodik der Literaturrecherche und –bewertung wird ausreichend und nachvollziehbar dargestellt. Gleiches gilt für die Darstellung der statistischen Auswertung und Durchführung einer Metaanalyse unter Verwendung standardisierter Software (Review Manager, Cochrane Collaboration).</p>

**b) Kurzauswertung**

Autor	Kurzauswertung
<p><b>Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, van't Veer MB, van Oers MH, Schouten HC, Ossenkuppele G, Sonneveld P, Maertens J, van Marwijk KM, Schaafsma MR, Wijermans PW, Biesma DH, Wittebol S, Voogt PJ, Baars JW, Zachee P, Verdonck LF, Lowenberg B, Dekker AW.</b> Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. <i>Blood</i> 2009; 113 (6): 1375-82. PM:18988865</p>	<p>Prospektiver Vergleich nach dem "donor" versus "no donor"-Prinzip für allogene vs. autologe SZT bei 257 ALL-Patienten in 1. CR im Alter von 15 bis 55 Jahren. Als „donor“ wurde nur ein HLA-identischer Geschwisterspender akzeptiert. Bei diesen Patienten (n=96) wurde zur Konsolidierung bei 90% eine allogene SZT durchgeführt, bei den übrigen Patienten eine autologe SZT (76 %) oder eine allogene SZT mit alternativen Spendern (19 %) oder eine Erhaltungskemotherapie (2 %). Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Untergruppen "Standardrisiko" und "Hochrisiko" waren die Behandlungsergebnisse in der "donor"-Gruppe aufgrund einer deutlich niedrigeren Rezidivrate signifikant günstiger.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Interpretation dieser Daten ist schwierig, da unterschiedliche Behandlungen in der Kontrollgruppe („no donor“) durchgeführt wurden. Die höhere Rezidivrate im Kontrollarm ist auf die schlechtere antileukämische Wirksamkeit der autologen Transplantation zurückzuführen, mit der die meisten Patienten im Kontrollarm behandelt worden waren. Das Ergebnis würde dafür sprechen, alle Patienten mit HLA-identischem Geschwisterspender in 1. CR allogene zu transplantieren. Die Daten sind aber nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen, da die deutsche ALL-Studiengruppe (GMALL) andere Protokolle einsetzt und die allogene SZT bei Standardrisikopatienten in 1. CR aufgrund günstiger Behandlungsergebnisse unter alleiniger Chemotherapie nicht empfiehlt. Trotz der hochwertigen Methodik ist die Aussagekraft dieser Studie für die Versorgung in Deutschland deshalb limitiert.</p>
<p><b>Dudler C, Bargetzi M, Tichelli A, Gratwohl A, Passweg JR, Wernli M.</b> DV-ICE, intensive induction and early transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a phase II study. <i>Eur J Haematol</i> 2009; 83 (6): 512-8. PM:19614953</p>	<p>Diese Phase-2 Studie untersucht an 42 ALL-Patienten ein Protokoll mit intensiver Induktionschemotherapie und früher Behandlung mit allogener oder autologer Stammzelltransplantation ohne Konsolidierungs- oder Erhaltungskemotherapie. Die Art der Transplantation richtete sich nach der rechtzeitigen Verfügbarkeit eines allogenen Spenders. Das krankheitsfreie Überleben betrug nach 5 Jahren nur 16 %.</p> <p><u>Bewertung</u></p> <p>Dieses Behandlungsergebnis ist – auch nach Bewertung der Autoren - so ungünstig, dass sich die weitere Erprobung dieses Therapieprotokolls verbietet. Neue Erkenntnisse zum Stellenwert der autologen SZT bei ALL können aus dieser Publikation nicht abgeleitet werden.</p>



Autor	Kurzauswertung
<p><b>Faderl S, O'Brien S, Pui C-H, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, Kantarjian HM.</b> Adult acute lymphoblastic leukemia: Concepts and strategies. Cancer 2010; 116 (5): 1165-76.  <a href="http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123262204/PDFSTART">http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123262204/PDFSTART</a></p>	<p>Übersichtsarbeit zur ALL-Therapie. Zur Frage des Stellenwertes der autologen SZT wurde die Arbeit von Goldstone et al. 2008 zitiert. Außerdem wurde eine Publikation von Bishop et al. 2008 zitiert und dargestellt. Diese Arbeit wurde bereits bei der letzten Update-Recherche identifiziert und diskutiert.</p> <p><u>Bewertung:</u>                      Zusätzliche Publikationen oder Informationen, die für die Nutzenbewertung von autologer SZT bei ALL relevant wären, enthält diese Übersichtsarbeit somit nicht.</p>
<p><b>Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Gokbuget N, Hoelzer D, Doubek M, Mayer J, Piatkowska-Jakubas B, Skotnicki AB, Dombret H, Ribera JM, Piccaluga PP, Czerw T, Kyrz-Krzemien S, Holowiecki J.</b> Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (6): 1095-101. PM:19855438</p>	<p>In dieser Publikation wird die prognostische Relevanz der MRD (minimale Resterkrankung = immunologischer oder molekularbiologischer Nachweis der Konzentration residueller Leukämiezellen) vor Behandlung mit autologer SZT in 1. CR bei ALL-Patienten untersucht. Die Daten mehrerer europäischer ALL-Studiengruppen werden zusammengeführt.</p> <p>Ausgewertet werden Daten von 123 Patienten mit ALL mit Risikofaktoren (u. a. Alter &gt; 35 Jahre, Leukozyten initial &gt; 30.000/µl, verzögerter CR-Eintritt, zytogenetischen Risikofaktoren [t(9;22) oder t(4;11)]) im Alter von 16 – 60 Jahren, die in 1. CR autolog transplantiert worden waren und bei denen die Ergebnisse einer MRD-Bestimmung vor autologer SZT auf einem Niveau von ≤ 0,1 % vorlagen. Bei Verwendung peripherer Blutstammzellen (PBSC) war die MRD-Konzentration von hoher prognostischer Bedeutung für das Behandlungsergebnis (im Gegensatz zur Verwendung von Knochenmark als Stammzelltransplantat). Bei einer MRD &lt; 0,1 % lag die 5-Jahresüberlebensrate nach PBSCT bei 70 % im Vergleich zu 10 % bei MRD &gt; 0,1% (p&lt;0,0001).</p> <p><u>Bewertung:</u>                      Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen den hohen prognostischen Wert der MDR-Messung auf; aktuell kann daraus aber keine Therapieempfehlung abgeleitet werden, da ein vergleichbarer Zusammenhang auch für Chemotherapie bekannt ist. Ob bei geringer MRD ein günstigeres Behandlungsergebnis durch autologe SZT im Vergleich zur Konsolidierungstherapie erzielt werden kann, sollte laut Autoren dieser Studie durch Phase 3-Studien weiter untersucht werden.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p><b>Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, Jagoda K, Stella-Holowiecka B, Piatkowska-Jakubas B, Paluszewska M, Seferynska I, Lewandowski K, Kielbinski M, Czyz A, Balana-Nowak A, Krol M, Skotnicki AB, Jedrzejczak WW, Warzocha K, Lange A, Hellmann A.</b> Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. Br J Haematol 2008; 142 (2): 227-37. PM:18492099</p>	<p>Vorgestellt wird die Auswertung einer polnischen Studiengruppe zum prognostischen Stellenwert der MRD-Bestimmung. Ausgewählt für die Analyse wurden 116 Patienten im Alter von 16 bis 60 Jahren (ohne Philadelphia-Nachweis), die eine 1. CR erreicht hatten und von Zentren kamen, die eine qualitätsgesicherte MRD-Analyse durchgeführt hatten. 34 Patienten wurden der Standardrisikogruppe und 82 der Hochrisikogruppe zugeordnet. Die Konsolidierungstherapie war unterschiedlich, es wurde entweder eine allogene SZT, eine autologe SZT oder eine alleinige Chemotherapie durchgeführt.</p> <p>Der MRD-Status (MRD &gt; oder &lt; 0,1 %) nach Induktionschemotherapie und vor Konsolidierung beeinflusste den Endpunkt leukämiefreies Überleben signifikant (auch in den Untergruppen Hoch- bzw. Standardrisiko), während für den MRD-Status nach Konsolidierung kein signifikanter Zusammenhang zum Therapieergebnis mehr nachweisbar war. Wenn die Patienten nach Art der Konsolidierungstherapie aufgeschlüsselt wurden, war der MRD-Status nach Induktion nur in den Untergruppen Chemotherapie (n=49) und autologe SZT (n=27) nicht jedoch für allogene SZT (n=35) prognostisch relevant.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Es handelt sich um eine ähnliche Auswertung wie in der Arbeit von Giebel et al. 2010, nur mit dem Unterschied, dass verschiedene Formen der Konsolidierungstherapie eingeschlossen worden waren. Konsequenzen für die klinische Versorgung lassen sich bis auf die Empfehlung, bei hoher MRD-Konzentration allogene zu transplantieren, nicht ableiten.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p><b>Imrie K, Rumble RB, Crump M.</b> Stem Cell Transplantation in Adults. Toronto: Cancer Care Ontario, 2009, <a href="http://www.cancercare.on.ca/commen/pages/UserFile.aspx?fileId=35448">http://www.cancercare.on.ca/commen/pages/UserFile.aspx?fileId=35448</a></p>	<p>Evidenzbasierte Leitlinie der kanadischen Agentur „Cancer Care Ontario“. Der Leitlinie lag eine systematische Literaturrecherche zugrunde, die Empfehlungen wurden in einem strukturierten Konsensfindungsprozess abgestimmt.</p> <p>Zur autologen SZT bei ALL in 1. CR ist folgende Empfehlung enthalten: <i>„Autologous stem cell transplantation is not recommended for patients with ALL in first complete remission.“</i></p> <p>Zur ALL in fortgeschritteneren Stadien heißt es: <i>“There is insufficient evidence to support or refute the use of autologous stem cell transplantation beyond first remission for patients with ALL.”</i></p> <p>Im zweiten Teil der Leitlinie (<i>“Summary of Methods and Evidence“</i>) wird zur autologen SZT allgemein ausgeführt: <i>“Autologous transplantation is available to a larger population of patients, because each patient is potentially their own donor, with no risk of GVHD. The lack of GVHD is associated with a lower reported TRM, but the lack of a graft-versus-cancer effect and the potential for graft contamination with malignant cells may offset this advantage. The selection of the appropriate type of transplant for a given patient is complex and depends on a number of patient, donor, and disease-specific factors.”</i></p> <p>Im Diskussionsteil der Leitlinie (<i>“Discussion of Evidence Review“</i>) heißt es ergänzend zur ALL: <i>“For patients without a compatible donor, the Panel considered autologous transplantation is to be an option.”</i></p> <p><u>Bewertung</u></p> <p>Die Bewertungen in der Leitlinie der Institution „Cancer Care Ontario“ unterstreichen den komplexen Behandlungskontext und die Tatsache, dass die autologe SZT bei der ALL keine First-Line Therapie darstellt. Aufgrund der bewerteten Literatur konnte keine Empfehlung für die Anwendung der autologen SZT in CR1 gegeben werden. Bei Patienten &gt; CR1 erlaubt die Evidenzlage ebenfalls keine Empfehlung zur Anwendung der autologen SZT.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p><b>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, Surreda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D.</b> 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.</p>	<p>Es handelt sich um die Darstellung der derzeitigen Therapiepraxis in Europa der Europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT). Die EBMT stellt in Bezug auf die Methodik und die Verbindlichkeit der hier getätigten Darstellungen einschränkend fest: <i>„The EBMT recommendations are based on existing prospective clinical trials, registry data and expert opinion, but not on a formal extensive review of the literature. Therefore, some recommendations have been made on the basis of analogy, inference and expertise. Each section of the recommendations has been discussed within the appropriate working party of the EBMT. The EBMT recommendations are not meant to decide for an individual patient whether a transplant is the correct choice of procedure. It is also outside the scope of this report to classify indications on the basis of the use of a particular conditioning regimen or of a particular stem cell source. The classifications are aimed to give guidance and have to be considered together with the risk of the disease, the risk of the transplant procedure and the results of nontransplant strategies.“</i></p> <p>Die autologe SZT bei ALL wird in 1. CR der Kategorie „D“ wie „developmental“ und bei fortgeschritteneren Stadien der Kategorie „GNR“ wie „generally not recommended“ zugeordnet.</p> <p><i>„Developmental [D]“</i> bezeichnet Behandlungen, die sich in einer frühen Phase der Erprobung befinden und nach Empfehlung der EBMT nur in von einer Ethikkommission genehmigten klinische Studien in zertifizierten Zentren angewandt werden sollten: <i>„Indications have been classified as developmental if there is little experience with this indication in combination with the type of transplant and when additional research is needed to define the role of HSCT. These transplants should be performed within the framework of a clinical protocol. Such a protocol can either be a randomized comparison of two or more approaches to treatment or a small pilot series undertaken by transplant units with acknowledged expertise in the management of that particular disease or that type of HSCT“</i></p> <p><i>„Generally not recommended (GNR)“</i> bezeichnet Behandlungen, deren Nutzen nach Bewertung der EBMT noch nicht ausreichend gesichert ist: <i>„This category also includes HSCT for a disease in a phase or status in which patients are conventionally not treated by HSCT. Therefore, there will be some overlap between ‘GNR’ and ‘developmental’ and further research might be warranted within prospective clinical studies for some of these indications. ‘GNR’ does not exclude the fact that centres with a focus on a certain disease can investigate HSCT in these situations.“</i></p>

Autor	Kurzauswertung
	<p><u>Bewertung</u></p> <p>Die EBMT empfiehlt die Anwendung der autologen SZT in erster kompletter Remission auf klinische Studien zu beschränken. In fortgeschritteneren Krankheitsstadien empfiehlt sie die Anwendung dieser Behandlung generell nicht.</p>
<p><b>Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, Dewald G, Ferrando A, Fielding AK, Goldstone AH, Ketterling RP, Litzow MR, Luger SM, McMillan AK, Mansour MR, Rowe JM, Tallman MS, Lazarus HM.</b> T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). Blood 2009; 114 (25): 5136-45.</p>	<p>Die Publikation beschreibt eine Subgruppenanalyse der Studie von Goldstone et al. 2008. Speziell ausgewertet wurden Patienten mit T-Linien-ALL, dies waren 356 von 1643 Patienten mit Philadelphia-negativer ALL im Alter bis zu 64 Jahren.</p> <p>334 (94 %) der Patienten erreichten unter Induktionschemotherapie eine CR. Bei allen Patienten im Alter bis zu 54 Jahren mit HLA-identischem Geschwisterspender wurde eine allogene Transplantation angestrebt 99 Patienten wurden nach Randomisation mit autologer SZT (n=54) oder Chemotherapie (n=45) behandelt. Die 5 Jahresüberlebensrate betrug sowohl nach autologer SZT als auch nach Chemotherapie 51 % (p=0,9). Im Gesamtkollektiv aller ALL-Patienten (unter Einschluss von Patienten mit B-Linien ALL) zeigte sich die autologe SZT im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie grenzwertig signifikant unterlegen (p=0,05).</p> <p>Die Autoren folgern, dass die Patientenzahl in der Untergruppe der T-Linien-ALL-Patienten zu klein war, um bewerten zu können, ob der Effekt der autologen SZT bei T-Linien-ALL anders ist als bei der deutlich häufigeren B-Linien-ALL. Bei einem Vergleich nach dem „donor“ versus „no donor“ Verfahren bezogen auf einen HLA-identischen Geschwisterspender zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die „donor“-Gruppe (5-Jahresüberleben 61 % versus 49 %, p=0,02). Der Effekt zu Gunsten der „donor“-Gruppe war dabei ähnlich wie in der Gruppe der Patienten mit B-Linien-ALL.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>In dieser Subgruppenauswertung eines Kollektives der UKALL XII/ECOG 2993 Studie mit T-Linien ALL zeigte sich kein Unterschied im 5-Jahres Überleben nach autologer SZT oder alleiniger Chemotherapie. Die Autoren stellen jedoch fest, dass die Patientenzahl wahrscheinlich zu klein gewesen sei, um einen Unterschied zwischen dem Gesamtkollektiv (einschließlich Patienten mit B-Linien ALL) nachzuweisen. Diese Arbeit ist daher nicht geeignet, eine Subgruppe von Patienten zu identifizieren, die ggf. besonders von einer autologen SZT oder einer alleinigen Chemotherapie profitieren könnte.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p><b>National Cancer Institute (NCI).</b> Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Last Modified: 07/08/2010. <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/healthprofessional/allpages">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/healthprofessional/allpages</a> , Zugriff am 03.11.2010.</p>	<p>Leitlinie des US-amerikanischen staatlichen Krebsinstituts (NCI). Die Methodik wird nur cursorisch dargestellt, insbesondere ist nicht klar, ob eine systematische Literaturrecherche erfolgte. Die Empfehlungen wurden in einem strukturierten Konsensfindungsprozess abgestimmt.</p> <p>Die Autologe SZT bei ALL in 1. CR wird unter „<i>current approaches</i>“ subsumiert. Es werden die Ergebnisse der UKALL XII/ECOG E2993-Studie (Goldstone et al. 2008) dargestellt und gefolgt: „<i>The results also suggest that in the absence of a sibling donor, maintenance chemotherapy is preferable to autoBMT as postremission therapy [Level of evidence: 2A]</i>“</p> <p>Bei rezidivierter ALL wird dargestellt, dass diese Patienten in der Regel nicht mittels alleiniger Chemotherapie geheilt werden können. Es wird empfohlen, Patienten ohne HLA-angepassten Spender in klinische Studien einzubringen, die u. a. die autologe SZT untersuchen: „<i>Patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who experience a relapse following chemotherapy and maintenance therapy are unlikely to be cured by further chemotherapy alone. These patients should be considered for reinduction chemotherapy followed by allogeneic bone marrow transplantation. Patients for whom an HLA-matched donor is not available are excellent candidates for enrollment in clinical trials that are studying autologous transplantation, immunomodulation, and novel chemotherapeutic or biological agents.</i>“</p> <p><u>Bewertung</u></p> <p>Aus dieser Leitlinie wird deutlich, dass die autologe SZT bei einer in Remission befindlichen ALL einen sehr nachgeordneten Stellenwert besitzt. Unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der UKALL XII/ECOG E2993 Studie wird auf möglicherweise schlechtere Ergebnisse der autologen SZT im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie hingewiesen. Bei Patienten im ALL-Rezidiv wird dargestellt, dass es sich um eine komplexe Behandlungssituation handelt, in der eine alleinige Chemotherapie in der Regel nicht zu einer Heilung führt. Studien zur Evaluation des Stellenwertes der autologen SZT in fortgeschrittenen Stadien der ALL werden empfohlen.</p>

Autor	Kurzauswertung
<p><b>Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, Bethencourt C, Moscardo F, Bueno J, Grande C, del PE, Guardia R, Brunet S, Bergua J, Bernal T, Moreno MJ, Calvo C, Bastida P, Feliu E, Ribera JM.</b></p> <p>Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. <i>Haematologica</i> 2010; 95 (4): 589-96. PM:20145276</p>	<p>Untersucht wurden die Krankheitsverläufe von 263 ALL-Patienten im Alter von 15 bis 70 Jahren, die in Studien der PETHEMA-Gruppe eingeschlossen worden waren und ein Rezidiv erlitten hatten.</p> <p>90 % (n=237) der Patienten erhielten nach Rezidivdiagnose eine Reinduktionschemotherapie, davon erreichten 45 % (n=112) eine 2. CR. 43 Patienten erhielten zur Konsolidierung keine Behandlung mit Stammzelltransplantation, die meisten (n=30) weil sie vor geplanter SZT erneut rezidierten. 14 Patienten erhielten autologe SZT, davon überlebten 6 am Ende der Nachbeobachtung. 38 Pat. mit HLA-identischem Geschwister erhielten eine allogene SZT, davon lebten noch 7. 27 mit nicht verwandtem Spender erhielten eine allogene SZT, davon lebten noch 14. Insgesamt überlebten nach einer medianen Nachbeobachtung von 6 Jahren noch 28 der 113 (oder 112, unterschiedliche Angaben) Patienten, die eine 2. CR erreicht hatten, rezidivfrei. Die mediane Überlebenszeit nach Rezidiveintritt betrug 4,5 Monate und die 1-Jahresüberlebensrate 24 %. Die wichtigsten Prognosefaktoren waren Lebensalter (günstig &lt; 30 Jahre) und Dauer der ersten Remission (günstig &gt; 2 Jahre). Es wird nicht darüber berichtet, welchen Einfluss die Art der Therapie nach Erreichen einer 2. CR auf das Behandlungsergebnis hatte.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Autoren sehen einzig für junge Patienten mit späten Rezidiven eine Heilungschance und empfehlen für diese eine Behandlung mit allogener SZT. Sie halten bei Patienten dieser Untergruppe bei Fehlen eines allogenen Spenders eine Behandlung mit Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation für vergleichbar effektiv („<i>In the subgroup with the best prognosis, autologous SCT or even standard consolidation after second remission may be equally effective when a donor is not available.</i>“)</p>

Autor	Kurzauswertung
<p><b>Patel B, Rai L, Buck G, Richards SM, Mortuza Y, Mitchell W, Gerard G, Moorman AV, Duke V, Hoffbrand AV, Fielding AK, Goldstone AH, Foroni L.</b> Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. Br J Haematol 2010; 148 (1): 80-9.</p>	<p>Es handelt sich um eine Subgruppen-Analyse der Studie von Goldstone et al. 2008, in die 161 Patienten bei denen eine MRD-Bestimmung durchgeführt worden war, eingeschlossen wurden. Untersucht wurde der Stellenwert des MRD-Nachweises (Minimale Resterkrankung).</p> <p>Ein MRD-Niveau &lt; 0,0001 war ein günstiger Prognosemarker für das rezidivfreie Überleben in allen Therapiephasen vom Zeitpunkt nach Ende der 1. Induktionsphase bis zur Nachbeobachtungsphase (6 bis 9 Monate nach Abschluss der Chemotherapie), wenn Patienten zur Konsolidierung eine Chemotherapie oder eine autologe SZT erhielten. Die beste Diskriminierung ergab sich für die MRD-Bestimmung nach Ende der 2. Induktionsphase (5-Jahresüberlebensrate 74 % versus 30 %, p=0,002). Bei nur 36 Patienten, die anschließend allogent transplantiert worden waren, lag das Ergebnis der MRD-Bestimmung vor Transplantation vor. In dieser kleinen Untergruppe konnte kein Einfluss des MRD-Status auf das 5-Jahresüberleben nachgewiesen werden.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Der prognostische Wert des MRD-Status vor Konsolidierung mit autologer SZT oder Chemotherapie wird dargestellt. Konsequenzen für die klinische Versorgung lassen sich bis auf die Empfehlung, bei hoher MRD-Konzentration allogent zu transplantieren, nicht ableiten.</p>



## **1.2 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie**

### **1.2.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik**

#### **Position 1:**

Die akute lymphatische Leukämie ist eine seltene und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tod führt. Auch bei Ausschöpfung aller heute verfügbaren Therapieformen kann nur ein 5-Jahresüberleben von etwa 30-60 % aller erwachsenen Patienten erreicht werden. Es zeigen sich für verschiedene Subgruppen jedoch erhebliche Abweichungen, in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren können daher auch bessere Ergebnisse erreicht werden. Aus Registerstudien ist bekannt, dass sich die Behandlungsergebnisse nach Stammzelltransplantation in den letzten Jahren deutlich verbessert haben, dies gilt auch für die autologe Stammzelltransplantation. Aufgrund stetig fortschreitender Erkenntnisse hinsichtlich der Indikationsstellung zur SZT sowie Verbesserung der Therapieprotokolle ist auch zukünftig mit einer Zunahme der Überlebenschancen zu rechnen.

#### **Position 2:**

Bei ALL handelt es sich um eine maligne Erkrankung der Blutbildung, die ohne Behandlung innerhalb weniger Wochen bis Monate tödlich verläuft. Mit medikamentöser Tumortherapie, überwiegend zytostatischer Chemotherapie und allogener Stammzelltransplantation stehen inzwischen aber anerkannte Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die zunächst nur bei Kindern, inzwischen aber auch bei erwachsenen Patienten, bei einem immer größeren Anteil zu einer Heilung führen. Da aber dennoch mehr als 50 % aller erwachsenen ALL-Patienten an ihrer Leukämieerkrankung versterben (Gökbuget N et al., ASH Education Book 2006:133 – 141, <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/reprint/2006/1/133>) bleibt das medizinische Problem weiter relevant. Wichtigstes Kriterium für die Nutzenbewertung neuer Behandlungsmethoden ist, ob die Heilungsrate weiter verbessert werden kann. Dies wurde für ASZT bislang nicht belegt.

### **1.2.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung**

#### **Position 1:**

Im Gegensatz zu anderen Leukämieformen, die einen längeren Verlauf haben und lange Zeit wenig aggressiv sein können, gibt es bei der ALL in diesem Sinne kein rein zuwartendes oder rein supportives Behandlungskonzept. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Monate zum Tode. Eine rasche Diagnosestellung und Einleitung der Therapie sind daher entscheidend für die Prognose.

Patienten, die nach der Induktions- und Konsolidierungstherapie keine komplette Remission erreichen, haben unabhängig von der im Verlauf gewählten Therapieform eine schlechtere Prognose. Das Ausmaß der minimalen Resterkrankung (MRD) ist ein entscheidender prognostischer Faktor<sup>19</sup>, in letzter Zeit hat sich hier durch den Einsatz molekulargenetischer Methoden eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit ergeben. Darauf aufbauend werden zukünftig differenziertere Therapieentscheidungen möglich werden.

Mit den derzeit verfügbaren Therapieverfahren zur Behandlung der ALL des Erwachsenen können die bei der Behandlung von Kindern erzielten Überlebensraten bisher noch nicht erreicht werden. Die Therapie der ALL des Erwachsenen ist daher einer ständigen Weiterentwicklung unterworfen. Zudem wird die Mehrzahl der Patienten mit ALL, die eine Stammzelltransplantation erhalten, in Studien oder nach Studienprotokollen behandelt. Nahezu alle behandelnden Kliniken sind durch die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG – KBT) akkreditiert und melden die Behandlungsergebnisse an das deutsche und das europäische Register für Stammzelltransplantationen (DRST und EBMT). Dadurch werden zeitnah auswertbare Ergebnisse generiert, aus denen sich eine ständige Anpassung der Indikationsstellung und der Therapieprotokolle ergibt.

### **Position 2:**

Aufgrund der sehr limitierten Prognose beim Spontanverlauf der Erkrankung, besteht bei Erstdiagnose einer ALL regelhaft eine dringliche Behandlungsindikation. Abgesehen von Patienten, die so schwere Begleiterkrankungen aufweisen, dass die behandlungsbedingten Risiken noch schwerwiegender als die Krankheitsprognose einzustufen sind, können als wirksame Behandlungen medikamentöse Therapie und allogene Stammzelltransplantation angeboten werden. Bislang gibt es keine Hinweise darauf, dass eine Untergruppe von ALL-Patienten nicht für eine medikamentöse Therapie, wohl aber für ASZT geeignet ist. Da hochdosierte medikamentöse Therapie, ggf. sogar in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung, Bestandteil des Therapiekonzepts von ASZT ist und somit die Dosisintensität deutlich ausgeprägter ist, ist dies auch kaum vorstellbar.

### **1.2.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen**

#### **Position 1:**

Die Therapie der Leukämien ist einem stetigen Wandel unterworfen. Dies betrifft alle Therapieformen gleichermaßen. Exemplarisch sind hier Veränderungen des Stellenwertes der Ganzkörperbestrahlung in Konditionierungsprotokollen oder die Einführung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib) bei Philadelphia-Chromosom-positiven Formen der ALL zu nennen.

---

<sup>19</sup> Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. Br J Haematol. 2008 May 19.

Standard der initialen Behandlung der ALL ist eine Induktionstherapie, mit der in 80-90 % eine Remission erreicht werden kann. Anschließend ergeben sich zwei Behandlungsalternativen: Bei Fortführung der Chemotherapie folgt eine Konsolidierungs- sowie bei erreichter Remission eine Erhaltungstherapie, die über 2-3 Jahre durchgeführt wird.

Wird stattdessen eine Stammzelltransplantation durchgeführt, so ist nach der initialen Induktionstherapie eine Konditionierung (myeloablativ oder im Falle einer allogenen Transplantation auch dosisreduziert) ggf. unter Einschluss einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) notwendig. Prinzipiell können anschließend eine autologe oder allogene SZT in ihren Unterformen (verwandt, nicht-verwandt, haploidentisch, etc.) durchgeführt werden.

Etablierte Indikationen für die Durchführung einer *allogenen* Stammzelltransplantation bestehen laut EBMT<sup>20 21</sup> auf Basis der für Europa vorliegenden Registerdaten in der ersten kompletten Remission (1. CR) bei Hochrisikopatienten sowie in der 2. CR. Bei refraktärer Leukämie wird die SZT mit Geschwisterspender als Behandlungsalternative genannt. Die *autologe* Stammzelltransplantation wird für Patienten mit normalem oder hohem Risiko in CR1 als ein noch in der Entwicklung befindliches Verfahren („developmental“) angesehen, bei CR2 und refraktären Verläufen wird sie nicht empfohlen. Bei der Bewertung der Einschätzungen der EBMT ist jedoch zu bedenken, dass diese unter Berücksichtigung einer europaweiten Perspektive und damit auch in Bezug auf Gesundheitssysteme in Ländern mit geringer Erfahrung in der Stammzelltransplantation abgegeben wurden. Auch ist zu beachten, dass die Autoren darauf hinweisen, dass diese Einschätzungen nicht auf einer systematischen Auswertung der vorhandenen Literatur basieren und auch nicht in der Intention verfasst wurden, Empfehlungen für individuelle Therapieentscheidungen zu liefern.

Das Protokoll der GMALL-Studiengruppe<sup>22</sup> sieht die autologe Stammzelltransplantation für den Fall vor, dass kein passender Familien- oder Fremdspender verfügbar ist (siehe Abbildung 4).<sup>23</sup>

---

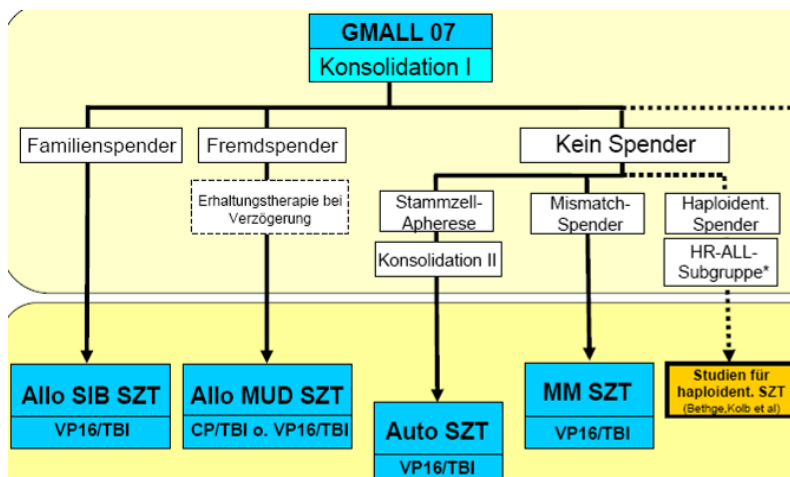
<sup>20</sup> Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M et al., Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplantation (2006) 37, 439–449

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> Multizentrische Therapieoptimierungsstudie der akuten lymphatischen Leukämie bei Erwachsenen und Adoleszenten ab 15 Jahren (GMALL 07/2003)

<sup>23</sup> ALL GMALL Studienprotokoll 07/2003.

[http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl\\_de/kurzprotokoll\\_LN\\_GMALLE\\_2003\\_4.pdf?id=4](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/pdf/knl_de/kurzprotokoll_LN_GMALLE_2003_4.pdf?id=4)

Abbildung 4: GMALL-Flowchart<sup>24</sup>

Die amerikanische Fachgesellschaft ASBMT kommt in einem *Policy Statement* 2006 zu einer ähnlichen Einschätzung bzgl. der Anwendung der SZT bei der ALL.<sup>25</sup> Der überlegene antileukämische Effekt der allogenen gegenüber der autologen Transplantation wird betont, jedoch einschränkend erwähnt, dass noch nicht beurteilt werden kann, für welche Subgruppen von Patienten dies besonders zutrifft. Das krankheitsfreie Überleben unterscheidet sich laut ASBMT nicht wesentlich bei Anwendung der autologen SZT im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie.

Aus diesen Empfehlungen wird deutlich, dass die autologe SZT in der Regel bei der ALL kein Verfahren der ersten Wahl darstellt. Im Vergleich zur allogenen Transplantation zeigt sich eine höhere Rezidivrate, als deren Ursache der fehlende antileukämische Effekt des Autografts und das mögliche Vorhandensein residueller Tumorzellen im Transplantat angenommen werden. Die therapiebedingte Mortalität ist jedoch deutlich niedriger, das Verfahren weniger belastend als die allogene SZT.<sup>26</sup> Der Stellenwert des Einsatzes weniger belastender, nicht-myeloablativer (dosisreduzierter) Konditionierungsprotokolle bei der allogenen Transplantation wird in einem anderen Verfahren bewertet. Gleiches gilt für die Frage, in wie weit Aufbereitungsverfahren wie das „Purging“ (Entfernen) von residuellen Tumorzellen aus dem Autograft einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben.

<sup>24</sup> Kompetenznetz Leukämie, Dr. N. Gökbuget  
<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/all.pdf?id=7>

<sup>25</sup> ASBMT Position Statement. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006 12:368-369.

<sup>26</sup> Bishop MR, Logan BR, Gandham S et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (7): 635-42.

**Position 2:**

Standardbehandlung bei ALL-Patienten ist medikamentöse Tumortherapie und bei geeigneten Patienten mit Hochrisiko-ALL in 1. CR oder geeigneten Patienten in 2. oder höherer CR allogene SZT. Durch Einführung neuer Substanzen wurden die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie verbessert. Beispielhaft wird auf die Ergänzung der Chemotherapie durch Antikörper (Chemoimmuntherapie) (z. B. Rituximab bei B-ALL) oder Tyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Imatinib bei Ph+ ALL) hingewiesen. Durch Verbesserungen der supportiven Therapie, z. B. neue Immunsuppressiva zur GvHD-Prophylaxe, und hochauflösende HLA-Typisierung bei der Fremdspendersuche konnten die Ergebnisse der allogenen Transplantation verbessert werden. Im Gegensatz dazu ist die Technik der ASZT in den letzten 10 Jahren nicht relevant weiterentwickelt worden. Wirkprinzip ist unverändert die Erhöhung der Dosisintensität durch Dosisescalation klassischer Zytostatika ggf. in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung. Aufgrund zunehmender Behandlungsmöglichkeiten kann die Therapie der ALL immer stärker in Abhängigkeit von den Merkmalen der Erkrankung und dem Nachweis des MRD-Status stratifiziert werden und dadurch die Behandlungsergebnisse weiter verbessert werden (Gökbuget N et al., ASH Education Book 2006:133 – 141)<sup>27</sup>. Neben der Auswahl von Medikamenten, die nur bei bestimmten Unterformen der ALL wirksam sind, handelt es sich vornehmlich um die Auswahl von Patienten mit überdurchschnittlichem Rückfallrisiko für die Behandlung mit allogener SZT.

Im Gegensatz dazu gibt es keine Daten die belegen, dass bei irgendeiner Untergruppe von ALL-Patienten mittels ASZT eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse möglich ist, dies gilt auch für Patienten mit Kontraindikation für allogene SCT oder fehlendem HLA-kompatiblen Spender. Die Auswertung der mit Abstand größten und gleichzeitig aktuellsten randomisierten und kontrollierten Studie hat ergeben, dass die antileukämische Wirksamkeit einer konventionellen medikamentösen Therapie (Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie) einer Behandlung mit autologer SZT überlegen ist, so dass sich für die autologe SZT ein statistisch gesicherter Nachteil für die Endpunkte rückfallfreies Überleben und Gesamtüberleben ergibt..

Zwar gibt es bisher noch keine publizierten Therapieleitlinien, die diese neuen wichtigen Erkenntnisse berücksichtigen. Allerdings wurde auch schon vorher eine Behandlung mit autologer SZT außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen.

Die Europäische Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT), der auch die Mehrzahl der deutschen Stammzelltransplantationsexperten angehört, stuft in ihren jüngsten Empfehlungen, an denen deutsche Experten beteiligt waren, ASZT bei ALL-Patienten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium in die Kategorien „developmental“ (CR1) oder „generally not recommended“ (CR2, Rezidiv oder refraktäres Krankheitsstadium) ein. Mit „developmental“ bezeichnet die EBMT eine frühe Phase der klinischen Erprobung und empfiehlt entsprechende Behandlungen auf klinische Studien zu beschränken. „Generally not recommended“ bezeichnet Indikationen, bei denen sich eine so ungünstige Nutzen-Risiko-Abwägung ergibt, dass nach Bewertung der EBMT von diesen Behandlungen abgesehen werden sollte (Ljungman P et al., Bone Marrow Transplant 37: 439-449, 2006).

---

<sup>27</sup> <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/reprint/2006/1/133>

Das Positionspapier der amerikanischen Fachgesellschaft ASBMT zur Behandlung von ALL-Patienten mit SZT enthält nur zwei Aussagen zu ASCT (ASBMT, Biol Blood Marrow Transplantat 12:368-369, 2006, <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1083-8791/PIIS1083879106001169.pdf>):

1. „Autologous purged SCT and autologous unpurged SCT produce leukemia-free survival comparable to chemotherapy.“ (deutsche Übersetzung: ASZT mit gereinigtem und nicht gereinigtem Transplantat führt zu vergleichbaren Behandlungsergebnissen wie Chemotherapie.)
2. „A preponderance of evidence supports a recommendation of allogeneic over autologous SCT. There is insufficient evidence, however, to determine if this effect is more apparent in specific risk subgroups, including Ph\_ adult ALL.“ (deutsche Übersetzung: Die deutliche Mehrzahl der wissenschaftlichen Erkenntnisse spricht dafür, allogene SZT statt autologer SZT zu empfehlen. Es gibt keine hinreichenden Erkenntnisse um zu bewerten, ob die Überlegenheit in bestimmten Untergruppen, einschließlich Ph+ ALL ausgeprägter ist).

Aus diesen Aussagen lässt sich weder eine Empfehlung zur Anwendung von ASZT außerhalb klinischer Studien, noch eine Überlegenheit im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie ableiten.

Die kurzgefassten Leitlinien der deutschen Fachgesellschaft DGHO behandeln orientierend sämtliche Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit akuter Leukämie, sowohl AML als auch ALL ([http://www.dgho.de/\\_cmsdata/\\_file/file\\_136.pdf](http://www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_136.pdf)). Es wird empfohlen in der Postremissionstherapie ASZT bei ALL-Patienten in Erwägung zu ziehen, wenn ein HLA-kompatibler Spender nicht verfügbar ist. Welche Patienten- oder Krankheitsmerkmale dieser Erwägung zugrunde gelegt werden sollen wird nicht mitgeteilt. Zudem ist der Bezug der Empfehlung der DGHO zur wissenschaftlichen Fachliteratur nicht belegt.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaft EBMT, nach denen bei ALL-Patienten Behandlung mit ASZT in 1. CR auf klinische Studien zu beschränken sind oder in fortgeschritteneren Stadien unterlassen werden sollen, und der US-amerikanischen Fachgesellschaft ASBMT, nach denen ASZT konventioneller Chemotherapie nicht überlegen ist und nur allogene SZT mit überlegenen Behandlungsergebnissen verbunden ist, eindeutig sind und den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wiedergeben. Die deutsche Fachgesellschaft DGHO legt sich nicht auf eine klare Empfehlung fest und ihre Leitlinie ist in diesem Punkt nicht evidenzbasiert. Auch die Leitung der deutschen ALL-Studiengruppe für erwachsene Patienten (GMALL) hat in Ihrer Stellungnahme gegenüber dem IQWiG bestätigt, dass das Fazit des IQWiG zutreffend ist und empfohlen, die Anwendung von ASZT auf klinische Studien zu beschränken. Es gibt somit national und international keine evidenzbasierten Empfehlungen, ASZT bei ALL außerhalb klinischer Studien einzusetzen.

#### **1.2.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität**

##### **Position 1:**

Es liegen keine Hinweise vor, die eine geschlechterspezifische Betrachtung der Behandlung unter Beratung notwendig machen würden. Die Faktoren Alter und Allgemeinzustand spielen bei der Indikationsstellung eine nicht unerhebliche Rolle, da sie die Anwendbarkeit der verschiedenen Therapieverfahren einschränken können.

Der Betrachtung ethnischer Aspekte kommt aufgrund der unterschiedlichen Verfügbarkeit von geeigneten Spendern für eine allogene Stammzelltransplantation eine Bedeutung zu. Gerade für Angehörige von ethnischen Minderheiten stehen nicht im selben Maße Fremdspender zur Verfügung, so dass eine allogene Stammzelltransplantation unter Umständen nicht durchführbar ist. Aus religiösen oder weltanschaulichen Gründen lehnen zudem manche Patienten eine allogene Transplantation ab.

Alle Verfahren bewirken in Bezug auf die Lebensqualität erhebliche Einschränkungen. Aussagefähige vergleichende Studien, welche diese in Bezug auf die einzelnen Therapieverfahren darstellen, liegen nicht vor. Unterschiede zwischen den Therapieformen bestehen u. a. im zeitlichen Verlauf. Die alleinige Chemotherapie bedingt zyklische Belastungen über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Die autologe Stammzelltransplantation hat eine wesentlich kürzere Behandlungsdauer mit höherer Intensität, jedoch vergleichbaren Nebenwirkungen wie eine intensiviertere Konsolidierungsbehandlung. In der Regel ist im Anschluss jedoch keine intensive Nachbehandlung notwendig. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Faktoren einzeln die Wahl des Therapieverfahrens mit beeinflussen können.<sup>28</sup>

##### **Position 2:**

Neben krankheitsspezifischen Merkmalen, wie Immunphänotypisierung und Zytogenetik sind bei Auswahl der Behandlungsstrategie für ALL-Patienten klinische Faktoren wie Alter, Allgemeinzustand, Begleiterkrankungen, Organfunktionen, u. a. zu berücksichtigen. Es gibt bislang keine Hinweise darauf, dass bei ALL-Patienten Geschlecht oder Ethnie Merkmale sind, die bei Auswahl des Behandlungsprotokolls zu berücksichtigen sind. Dies gilt auch für ASZT. Allerdings sind die HLA-Phänotypen in den einzelnen Ethnien unterschiedlich häufig, so dass die Wahrscheinlichkeit einen nicht verwandten Spender zu identifizieren, unterschiedlich sein kann. Dies muss bei der Fremdspendersuche berücksichtigt werden und diese ggf. auf Länder aus der Region, aus der der Patient bzw. seine Vorfahren abstammen, ausgedehnt werden.

---

<sup>28</sup> Willemze R, Labar B. Post-remission Treatment for Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in First Remission: Is There a Role for Autologous Stem Cell Transplantation? *Semin Hematol* 44:267-273

Patienten, die für allogene SZT nicht geeignet sind, oder für die kein HLA-kompatibler Spender verfügbar ist, muss alleinige medikamentöse Therapie empfohlen werden. Bislang gibt es keine Hinweise, dass in irgendeiner Untergruppe von ALL-Patienten mit autologer SZT bessere Behandlungsergebnisse zu erreichen sind. Im Gegenteil, bei Fortführung der Behandlung nach Erreichen einer 1. CR ist mit autologer SZT im Vergleich zur Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie ein Überlebensnachteil verbunden. Auch für Patienten, die aus religiösen Gründen Bluttransfusionen ablehnen, gilt diese Empfehlung. Aufgrund der deutlich stärkeren hämatotoxischen Wirkung einer Konditionierungstherapie mit hochdosierter Chemotherapie ggf. in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung ist die Wahrscheinlichkeit für Transfusionsbedürftigkeit bei autologer SZT höher als bei konventionell dosierter Chemotherapie einzustufen.

Es liegen keine Auswertungen klinischer Studien vor, die eine Bewertung zulassen, welchen Einfluss die Behandlung mit autologer SZT auf krankheitsbezogene Lebensqualität hat. Es kann sowohl spekuliert werden, dass autologer SZT die Lebensqualität verbessert, weil die Behandlung im Vergleich zu alleiniger Konsolidierungstherapie in der Regel kürzer ist, als auch, dass autologer SZT einen ungünstigen Einfluss auf die Lebensqualität hat, da Patienten/innen den Belastungen der Stammzellgewinnung und der Konditionierungstherapie (Hochdosischemotherapie ggf. in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung) ausgesetzt sind.



### 1.3 Zusammenfassende Empfehlung: Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie

#### **Position 1:**

Die akute lymphatische Leukämie ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der ALL ist eine Induktionschemotherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation erwogen werden. Die *allogene* Stammzelltransplantation wird für bestimmte Stadien der ALL seitens der Fachgesellschaften als Behandlungsform empfohlen. Die *autologe* Stammzelltransplantation stellt bei der ALL in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl dar. Den Empfehlungen der EBMT und DGHO folgend wird die Methode daher in Deutschland auch nur selten angewendet (im Jahr 2009 wurden dem DRST 11 Fälle gemeldet).

Der vorliegenden Bewertung liegt unter anderem ein Bericht des IQWiG zugrunde, in dem die autologe Stammzelltransplantation mit der alleinigen Chemotherapie verglichen wurde. In den vom IQWiG in seine Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zeigt sich ein uneinheitliches Bild mit nicht in allen Fällen gleichgerichteten Ergebnissen. Eine Metaanalyse dieser Daten unter Betrachtung des krankheitsfreien Überlebens vermochte keine statistisch signifikanten Unterschiede darzustellen. Der Endpunkt der therapieassoziierten Mortalität wurde in keiner der Studien einem statistischen Vergleich unterzogen, es ergaben sich jedoch auch keine Hinweise auf erhöhte Risiken der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie.

Es konnte aufgrund der auch vom IQWiG bewerteten Evidenz festgestellt werden, dass sich die Behandlungsergebnisse der autologen Stammzelltransplantation bei der ALL in einem ähnlichen Rahmen wie die der alleinigen Chemotherapie bewegen. Nachfolgend waren die Ergebnisse einer großen randomisierten Studie erschienen, die eine signifikante Unterlegenheit der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren zeigte. In einer gemeinsamen Bewertung dieser Ergebnisse in einer Metaanalyse mit den auch vom IQWiG bereits bewerteten Studien konnte ein signifikanter Unterschied der Gesamtsterblichkeit jedoch nicht nachgewiesen werden.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studien wird deutlich, dass es sich bei der autologen Stammzelltransplantation bei ALL nicht um eine Erstlinientherapie handelt und eine kritische und individuelle Indikationsstellung hier stets erfolgen muss.

Bei Hochrisikopatienten und solchen in zweiter oder höherer Remission wird von der EBMT die *allogene* Stammzelltransplantation empfohlen. Nicht in allen Fällen steht jedoch ein geeigneter Familien- oder passender Fremdspender zur Verfügung. Dies betrifft einige Bevölkerungsgruppen wie z. B. ethnische Minderheiten in höherem Ausmaß. Andere Patienten entscheiden sich aus religiösen oder sonstigen Erwägungen gegen eine Fremdspende. Für all diese Patientengruppen kann die autologe Transplantation eine Behandlungsalternative darstellen. In Einzelfällen können zudem Kontraindikationen für eine Erhaltungskemotherapie vorliegen, auch hier kann eine Stammzelltransplantation indiziert sein.

Die Weiterentwicklung der bestehenden Therapiemöglichkeiten einer ALL befindet sich im Fluss. Für bestimmte Patienten mit ALL, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten sollen, besteht zudem in Deutschland derzeit auch die Möglichkeit einer Therapie innerhalb von Studien (z.B. GMALL). Insbesondere aufgrund von Ausschlusskriterien eignet sich jedoch nur ein gewisser Teil der Patienten, bei denen die Therapie mit autologer Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird, für eine Behandlung im Rahmen von Studien. Dies betrifft unter anderem Patienten mit anderen malignen Vorerkrankungen, chronischen Infektionskrankungen wie HIV oder schweren initialen Behandlungskomplikationen (wie Beatmungspflichtigkeit oder Sepsis). Die GMALL-Studiengruppe weist in ihren Schreiben vom 16.05.2008 und 28.03.2011 auf diese Problematik hin und führt weiterhin aus, dass aufgrund zunehmender Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien sowie deren hoher Kosten – welche in der Regel nicht durch Dritte wie z.B. Pharmaunternehmen getragen werden – eine Behandlung in Studien immer häufiger nicht erreicht werden kann. Die GMALL-Studiengruppe spricht sich insgesamt aufgrund der Rahmenbedingungen gegen eine Streichung der autologen Stammzelltransplantation aus dem Leistungskatalog aus.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die komplexe Natur des lebensbedrohlichen Krankheitsbildes ALL, die Bedürfnisse und Präferenzen der Patienten und die eingeschränkte Verfügbarkeit passender Fremdspender das Belassen der autologen Stammzelltransplantation als eine mögliche Therapieoption notwendig erscheinen lassen.

Unter Berücksichtigung der gemachten Einschränkungen, insbesondere der Tatsache, dass es sich bei der autologen Stammzelltransplantation in der Regel nicht um eine Therapieform der ersten Wahl handelt, können Nutzen und medizinische Notwendigkeit der autologen Stammzelltransplantation bei der Behandlung der ALL als gegeben angesehen werden.

## **Position 2:**

### **Zusammenfassende Nutzenbewertung**

Seit den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts wurden für die Behandlung erwachsener Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) Protokolle entwickelt, die bei zuvor infauster Prognose bei 30 bis 50 % der Patienten eine Heilung ermöglichen. Wissenschaftlich gesicherte Behandlungsmodalitäten sind medikamentöse Therapie und allogene SZT. Durch Einführung neuer Substanzen, neben klassischen Zytostatika auch Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren konnten die Heilungsraten signifikant gesteigert werden. Durch die Möglichkeit der hochauflösenden HLA-Typisierung bei Fremdspendersuche und Fortschritten in der supportiven Therapie, wie GvHD-Prophylaxe, konnten auch die Ergebnisse der allogenen Transplantation verbessert werden.

Dagegen tritt die Bedeutung der ASZT in der ALL-Therapie in den Hintergrund. Seit Einführung von G-CSF und Umstellung der Stammzellgewinnung von Knochenmark auf peripheres Blut Anfang der 90er Jahre ist ASZT nicht relevant weiterentwickelt worden. Alleiniger Wirkmechanismus ist unverändert die Erhöhung der Dosisintensität durch Dosisescalation klassischer Zytostatika, teilweise auch in Verbindung mit Ganzkörperbestrahlung. Bislang ist nicht gesichert, dass bei einer definierten Untergruppe von ALL-Patienten durch Ergänzung der Behandlung mit ASZT die Ergebnisse verbessert werden können. Weder gibt es Belege für eine Steigerung der Langzeitüberlebens- bzw. Heilungsraten noch für eine Verbesserung der Lebensqualität. Im Gegenteil, bei Fortführung der Behandlung nach Erreichen einer 1. CR ist mit autologer SZT im Vergleich zur Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie ein Überlebensnachteil verbunden. Schon aus Gründen des Patientenschutzes ist es deshalb nicht ve-

rantwortbar, ALL-Patienten außerhalb klinischer Studien eine Behandlung mit ASZT zu empfehlen.

Dies entspricht der Bewertung des IQWiG, welches als Fazit seines Gutachtens feststellt, dass bei Anwendung von ASZT in 1.CR im Vergleich zu alleiniger medikamentöser Therapie weder Überlegenheit, noch Gleichwertigkeit gesichert werden können. Dabei konnte das IQWiG noch nicht die im Februar 2008 veröffentlichte Studie von MRC und ECOG mit der mit Abstand größten Patientenzahl berücksichtigen, die einen statistisch signifikanten Überlebensnachteil für autologe SZT im Vergleich zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in 1. CR belegt. Aufgrund der publizierten Daten ergibt sich auch kein Hinweis darauf, dass autologe Transplantation in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu einer Verbesserung der Prognose im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie führen könnte.

Von der deutschen ALL-Studiengruppe für erwachsene Patienten (GMALL) unter Leitung von Prof. Hoelzer wird autologe Transplantation in der vom IQWiG untersuchten Indikation „Konsolidierung in 1. CR“ für ALL-Patienten mit Standardrisiko nicht empfohlen. Untersucht wird in den Studien der GMALL autologe Transplantation bei Patienten mit besonders ungünstiger Prognose (Hochrisiko-ALL in 1. CR oder alle Unterformen in 2.CR), die für allogene Transplantation nicht in Betracht kommen. Die GMALL sieht außerhalb klinischer Studien keinen gesicherten Stellenwert für autologe Stammzelltransplantation bei ALL. Auch die Stellungnahme vom 28.03.2011 kommt zu keiner anderen Einschätzung, wobei die GMALL hier „aufgrund der [gesetzlichen] Rahmenbedingungen nicht dafür plädiert, die autologe Transplantation aus dem Leistungskatalog zu streichen“. Eine ausdrückliche Befürwortung des Belassens im Leistungskatalog sowie die Feststellung der Notwendigkeit dieser Behandlungsmethode bei ALL kann allerdings aus dieser Formulierung nicht abgeleitet werden.

International wird ebenfalls empfohlen, autologe Stammzelltransplantation bei Patienten mit ALL nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen oder auf diese Behandlung ganz zu verzichten. Die europäische Fachgesellschaft (EBMT) ordnet in ihren aktuellen Behandlungsempfehlungen die Therapie von ALL-Patienten mit autologer Stammzelltransplantation in erster CR der Kategorie „D“ zu. „D“ bedeutet „developmental“; damit ist eine frühe Phase der klinischen Forschung gemeint. Patienten sollten ausschließlich an spezialisierten Zentren im Rahmen klinischer Studien, die von einer Ethikkommission genehmigt wurden, behandelt werden. Bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien (zweite CR, Rezidiv oder refraktäres Krankheitsstadium) wird von der EBMT empfohlen, grundsätzlich auf Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation zu verzichten (Kategorie „GNR“, „generally not recommended“, deutsch: generell nicht empfohlen) (Ljungman P et al., Bone Marrow Transplant 37:439-449, 2006).

Auf der Grundlage der Bewertung des IQWiG, der Kommentierungen der GMALL und der Empfehlung der EBMT sowie der Ergebnisse der Update-Recherchen ist festzustellen, dass „autologe Stammzelltransplantation bei ALL“ eine experimentelle Behandlungsmethode mit nicht gesichertem Nutzen ist.

Als Fazit ergibt sich, dass außerhalb klinischer Studien Behandlungen erwachsener ALL-Patienten mit autologer Stammzelltransplantation nicht notwendig sind. Nach aktueller Erkenntnislage ist die autologe SZT im Vergleich zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant unterlegen. In Übereinstimmung mit der Empfehlung der europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) sind Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation bei ALL-Patienten auf klinische Studien zu beschränken. In den Studien könnten Fortentwicklungen des Verfahrens der autologen Stammzelltransplantation erprobt werden, z. B. eine

Verstärkung der antileukämischen Wirkung durch Optimierung der Vorbehandlung mit einer effektiveren Verminderung der residuellen Tumormasse, so dass eine Verbesserung des Behandlungserfolges im Vergleich zur Standardbehandlung mit Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie wieder möglich erscheint. Es würde aber den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin sowie der ärztlichen Ethik widersprechen, außerhalb solcher klinischer Studien eine Behandlung zu empfehlen, die sich im Vergleich zur anerkannten Standardtherapie im Hinblick auf die Überlebens- bzw. Heilungschancen als unterlegen erwiesen hat. Ausnahmen wären allenfalls Einzelfallkonstellationen, bei denen die anerkannte Standardtherapie medizinisch kontraindiziert ist, nicht hingegen die empfohlene Alternativtherapie. Bezogen auf die zu bewertende Konstellation (Standardtherapie Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, Alternativtherapie Hochdosistherapie und autologe SZT) ist ein solcher Fall extrem unwahrscheinlich und würde – wenn er denn jemals eintreten sollte - auch trotz Ausschluss durch den G-BA nach § 137c SGB V eine Leistung der GKV im Einzelfall begründen. In diesem Zusammenhang ist auch eine Dokumentation solcher Behandlungen, die sich einer systematischen Untersuchung aufgrund ihres Einzelfallcharakters entziehen, in einem von der GMALL geplanten Register begrüßenswert, da die GMALL gleichzeitig eine prospektive klinische Studie durchführt. Aufgrund der Bestimmungen zum Patientenschutz und der deutlich eingeschränkteren Möglichkeiten des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns, ersetzen Meldungen an ein Register keine klinischen Studien.

### III. ANHANG

#### 1 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

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

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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
Johannes Gutenberg-Universität Mainz Klinikum III. Medizinische Klinik und Poliklinik	PD Wolfgang Herr, Dr. Karin Kolbe	Allogene Blutstammzelltransplantation 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 Stammzelltransplantationsverfahren	
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	Dr. Markus Thalheimer	autologe Blutstammzelltransplantation	Knochen-, Ewing- und Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
Rheumatologie			
Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde Hämatologie – Onkologie (in Ergänzung zur Stellungnahme Prof. Kremens, Essen)	Prof. Dr. U. Bode PD Dr. G. Fleischhack	Autologe SZT	primitiv neuroektodermale Tumore des Hirns im Kinder- und Jugendalter
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus – Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Prof. Dr. Martin Bornhäuser	Allogene SZT	Allogene SZT nach dosisreduzierter/ nicht- myeloablativer Konditionierung bei Patienten mit AML und MDS
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus - Dresden, Med. Klinik und Poliklinik I	Dr. Johannes Schetelig	Allogene SZT	chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugend- medizin, Abteilung für pädiatrische Hämatologie/ Onkologie und Endokrinologie	Prof. Dr. Bernhard Kremens	Autologe SZT	Kinder und Jugendliche: Neuroblastom / High risk Gruppe
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) hier: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Autologe SZT	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
		Nicht myeloablative SZT (allogen)	akute myeloische Leukämie (AML) bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre
			Non-Hodgkin Lymphome im Kindes- und Jugendalter: - Rezidiv/Progress während/nach frontline The- rapie - refraktäres vitales Restlymphom nach frontline 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 reduzierter Konditionierung	Akute myeloische Leukämie (AML)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Chronisch myeloische Leukämie (CML)
			Solide Tumoren (Weichteilsarkome und Brustkrebs)
		SZT mit reduzierter Konditionierung	NHL
		SZT mit reduzierter Konditionierung	Multiples Myelom
		nicht myeloablative SZT (autolog)	Solide Tumoren (Brustkrebs)
			Akute myeloische Leukämie (AML) und in vitro Aufbereitung
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute myeloische Leukämie (AML)
		Allogene SZT mit nicht verwandtem Spender	Akute lymphatische Leukämie refraktäres Rezidiv



Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
		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)
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

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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, kryoglobulinämische Vaskulitis, mikroskopische Polyangiitis) sowie extrem therapieresistente Fälle von juveniler Arthritis oder Rheumatoider Arthritis, bei denen selbst Biologika versagen.
Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung 1 Hämatologie/Onkologie und Allgemeine Pädiatrie	Prof. Dr. Dr. Dietrich Niethammer	in vitro-Aufbereitung (HLA-nichtidentische (haploidentische) Familienspender)	ALL, AML, CML (sowie MDS und nichtmalignen Erkrankungen)
		in vitro-Aufbereitung (HLA- idente Fremdspender)	Akute myeloische Leukämie (AML)
		in vitro-Aufbereitung (HLA idente Fremdspender)	Akute lymphatische Leukämie (ALL)
		in vitro-Aufbereitung (autologe SZT)	

Organisation	Autor	Verfahren	Indikation
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

## 2 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**

### 3 Abschlussbericht des IQWiG zum Auftrag Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

siehe Appendix A:

Abschlussbericht "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen", [Auftrag N05-03A], Version 1.0, 30. März 2007

(Dokument: Appendix-A\_SZT\_AML-ALL\_N05-03A\_Abschlussbericht.pdf; Anhang H des Abschlussberichts (Dokumentation der Stellungnahmen) aufgrund des Dateiumfangs (46 Megabyte) nicht beigefügt; letzterer ist abrufbar unter der unten angegebenen Internetadresse)

Alternativ: Der Abschlussbericht ist abrufbar auf der Webseite [www.IQWiG.de](http://www.IQWiG.de). Hierzu in die Suchfunktion die Auftrags-Nr. eingeben: N05-03A.

### 4 Formale Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

#### Annahmeverfahren für IQWiG-Berichte

<b>IQWiG-Bericht</b>	Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen
<b>Auftraggeber:</b>	G-BA gem. § 91 Abs. 2 SGB V Beschluss vom 15.03.2005
<b>Inhaltliche Vorbereitung</b>	Unterausschuss Methodenbewertung Beratung im UA Methodenbewertung am 24.06.2005: keine abgestimmte indikationsbezogene Konkretisierung
<b>Überprüfung erfolgt durch :</b>	TG Stammzelltransplantation

## Formale Prüfung

### Auftragsgegenstand:

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

### Weitere Auftragspflichten:

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

- a) die Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss die dann gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des Gemeinsamen 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.

### Ergänzungen:

Es wurde keine abgestimmte indikationsbezogene Konkretisierung vorgenommen. Das IQWiG hat an den Gesprächen auf AG-Ebene und des UA Methodenbewertung teilgenommen (UA-Sitzung 24.06.2005).

<b>Fragestellung:</b>											
<b>1 Nutzenbewertung</b>											
1.1 Methode/Indikation/Population	<p><b>Lt. Auftrag:</b></p> <p>Folgende Methoden sollten bewertet werden</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei AML und refraktärem Rezidiv bei ALL</li> <li>2. Autologe Stammzelltransplantation bei ALL</li> <li>3. Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation bei ALL und AML</li> <li>4. Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei AML und ALL</li> </ol> <p>Für alle Verfahren und Indikationen sollten nur erwachsene Patienten berücksichtigt werden (Vorgabe UA).</p> <p><b>IQWiG-Bericht, Seite 9, Abschnitt 2, Tabelle 1</b></p> <p>Tabelle 1: Prüfinerventionen bei ALL und AML</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Prüfinervention</th> <th>Erkrankung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender</td> <td>ALL/AML</td> </tr> <tr> <td>Autologe Stammzelltransplantation</td> <td>ALL</td> </tr> <tr> <td>Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation</td> <td>ALL/AML</td> </tr> <tr> <td>Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats</td> <td>ALL/AML</td> </tr> </tbody> </table> <p>Einbezogen wurden nur Studien, die ausschließlich oder zu mindestens 80 % erwachsene Patienten einschlossen (IQWiG-Bericht Seite 14, Abschnitt 4.1.8, Tabelle 3)</p>	Prüfinervention	Erkrankung	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	ALL/AML	Autologe Stammzelltransplantation	ALL	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	ALL/AML	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL/AML
Prüfinervention	Erkrankung										
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	ALL/AML										
Autologe Stammzelltransplantation	ALL										
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	ALL/AML										
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL/AML										
	<p><b>Fazit der TG:</b></p> <p>Der Bericht entspricht mit folgender Einschränkung dem Auftrag: Die Auftragsbearbeitung geht bei der Bewertung von allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spender über den Auftrag hinaus, da bei ALL durch das IQWiG die Begrenzung auf das Krankheitsstadium „refraktäres Rezidiv“ nicht nachvollzogen wurde. Laut Auftrag war die Prüfung nur in Kombination mit nicht myeloablativer Konditionierung oder In-vitro-Aufbereitung bezüglich des Krankheitsstadiums nicht eingeschränkt.</p> <p>Die Einschränkung der Bewertung auf Erwachsene entspricht der Beratung des UA Methodenbewertung am 09.08.2005.</p>										



<p>1.2 Behandlungszeitpunkt</p>	<p><b>Lt. Auftrag:</b> bis auf allogene SZT mit nicht verwandtem Spender bei refraktärem Rezidiv der ALL keine Eingrenzung</p> <p><b>IQWiG-Bericht</b></p> <p>Eine Eingrenzung auf bestimmte Krankheitsstadien wurde nicht vorgenommen.</p> <p><b>Fazit der TG:</b></p> <p>Der Bericht entspricht mit Ausnahme der unter 1.1 benannten Abweichung bei ALL dem Auftrag.</p>
<p>1.3 Endpunkte</p>	<p><b>Lt. Auftrag:</b> Im Auftrag erfolgte keine Eingrenzung.</p> <p><b>IQWiG-Bericht Abschnitt 4.1.3 Zielgrößen</b></p> <p>Überlebenszeit  Krankheitsfreies Überleben  Therapiebedingte Komplikationen  Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><b>Fazit der TG:</b></p> <p>Im Ergebnisteil des IQWiG-Berichts werden die Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, Rezidivrate und Therapiekomplicationen betrachtet. Zur Lebensqualität waren in den ausgewählten Studien laut IQWiG-Bericht keine Angaben enthalten.</p>
<p>1.4 Risikofaktoren</p>	<p><b>Lt. Auftrag:</b> Im Auftrag erfolgte keine Eingrenzung.</p> <p><b>IQWiG-Bericht</b></p> <p>Der IQWiG-Bericht enthält Ausführungen zu Lebensalter und Zytogenetik.</p> <p><b>Fazit der TG:</b></p> <p>Ausführungen zu zwei relevanten Risikofaktoren sind im IQWiG-Bericht enthalten.</p>

<p>1.5 Vergleichsinterventionen</p>	<p><b>Lt. Auftrag:</b> Im Auftrag erfolgte keine Eingrenzung.  <b>IQWiG-Bericht Abschnitt 4.1.2, Seite 11, Tabelle 2</b></p> <p>Tabelle 2: Prüf- und Vergleichsinterventionen</p> <table border="1" data-bbox="708 338 1390 566"> <thead> <tr> <th>Prüfintervention</th> <th>Vergleichsintervention</th> <th>Erkrankung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender</td> <td>Konventionelle Chemotherapie</td> <td>ALL / AML</td> </tr> <tr> <td>Autologe Stammzelltransplantation</td> <td>Konventionelle Chemotherapie</td> <td>ALL</td> </tr> <tr> <td>Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation</td> <td>Konventionelle Chemotherapie oder eine myeloablative Form der allogenen Stammzelltransplantation</td> <td>ALL / AML</td> </tr> <tr> <td>Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats</td> <td>Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats</td> <td>ALL / AML</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Fazit der TG:</b></p> <p>Das IQWiG hat Vergleichsinterventionen festgelegt und dazu eine Aussage getroffen.</p> <p>Ein Teil der Themengruppe macht darauf aufmerksam, dass das IQWiG bei Patienten mit refraktärer AML/ALL auch Publikationen ohne Vergleichsinterventionen ausgewertet hat, in denen über das Gesamtüberleben von mindestens 2 Patienten nach allogener Transplantation berichtet wurde.</p>	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Erkrankung	Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	Konventionelle Chemotherapie	ALL / AML	Autologe Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie	ALL	Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie oder eine myeloablative Form der allogenen Stammzelltransplantation	ALL / AML	Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL / AML
Prüfintervention	Vergleichsintervention	Erkrankung														
Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender	Konventionelle Chemotherapie	ALL / AML														
Autologe Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie	ALL														
Nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation	Konventionelle Chemotherapie oder eine myeloablative Form der allogenen Stammzelltransplantation	ALL / AML														
Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats	Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats	ALL / AML														
<p><b>2 Ist die Fragestellung zum Nutzen beantwortet?</b></p> <p><i>Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und Informationssynthesen des Gemeinsamen Bundesausschusses in Hinblick auf Nutzen und Risiken (aus Auftragsgegenstand)</i></p>	<p>Die Auswahl der Literatur wird in Abschnitt 4 des IQWiG-Berichts (Seite 11 ff) detailliert dargelegt.</p> <p>Als relevante Literatur wurden vom IQWiG überwiegend kontrollierte Studien ausgewählt. Lediglich zur Fragestellung „allogene Transplantation bei Patienten mit refraktärer AML/ALL“ wurden auch Publikationen berücksichtigt, in denen über das Gesamtüberleben von mindestens 2 Patienten nach allogener Transplantation berichtet wurde (siehe Punkt 1.5).</p> <p>Der Bericht enthält Aussagen zu den Ergebnissen der methodischen Bewertung im Hinblick auf Nutzen und Risiken der vom IQWiG als relevant angesehenen Literatur.</p>															
<p><b>3 Hat das IQWiG Erweiterungen der Fragestellung vorgenommen und in die Empfehlung einbezogen? (ggf. Begründung)</b></p>	<p>Das IQWiG hat die Überprüfung der allogenen SZT mit nicht-verwandtem Spender auf die Gesamtindikation ALL erweitert (siehe 1.1).</p>															
<p><b>4 Beachtung der Verfahrensregeln des Ausschusses Krankenhaus, ggf. bei veränderter Beschlusslage im Gemeinsamen Bundesausschuss Beachtung der dann gültigen Verfahrensordnung (aus Auftragspflichten)</b></p>	<p>Ob bzw. inwieweit die Verfahrensregeln bzw. die Verfahrensordnung beachtet worden sind, wird im IQWiG-Bericht nicht explizit erwähnt. Es wird jedoch auf die in der Verfahrensordnung definierten Evidenzstufen verwiesen.</p> <p>Es liegen keine Hinweise auf Verstöße des IQWiG gegen die Verfahrensordnung vor.</p>															
<p><b>5 Sind die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen im IQWiG-Bericht berücksichtigt worden?</b></p>	<p>Die 392 Referenzen, die in den beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen enthaltenen waren, wurden in die Literaturrecherche eingeschleust. (S. 26 des IQWiG-Berichts).</p>															

### **Ergebnis der formalen Prüfung**

Die Themengruppe nimmt den Bericht des IQWiG zum Auftrag des G-BA „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ entsprechend § 15 Abs. 1 Nr. b VerfO dritter Spiegelstrich als auftragsgemäß bearbeitet ab.

## **C SEKTORBEZOGENE BEWERTUNG VON WIRTSCHAFTLICHKEIT UND NOTWENDIGKEIT IM VERSORGUNGSKONTEXT SOWIE GESAMTBEWERTUNG**

### **1 Einleitung**

Entsprechend 2. Kapitel § 7 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist im Anschluss an die sektorübergreifende und damit einheitliche Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen. Diese Aufgabe wurde durch den Unterausschuss Methodenbewertung<sup>29</sup> nach Vorbereitung durch die Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation bearbeitet.

### **2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext sowie Gesamtbewertung**

#### **2.1 Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Der Unterausschuss Methodenbewertung konnte sich nicht auf eine gemeinsame Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit verständigen. Deshalb finden sich nachfolgend die unterschiedlichen Positionen.

Aus Sicht der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) ist die sektorspezifische Wirtschaftlichkeit wie folgt zu bewerten:

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der autologen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Stammzelltransplantation sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Stammzelltransplantation 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 Stammzelltransplantation erwartet der Gemeinsame Bundesausschuss

---

<sup>29</sup> 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.

schluss aus einem solchen Bewertungsansatz in diesem Fall jedoch keine Aussagen, die valide genug wären, den Prozess der Entscheidungsfindung maßgeblich zu beeinflussen. Die autologe Stammzelltransplantation kann zudem in bestimmten Fällen bei der Behandlung der ALL die einzige noch verbleibende Therapieoption darstellen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet

Aus Sicht des GKV-Spitzenverbandes (GKV-SV) ist die sektorspezifische Wirtschaftlichkeit wie folgt zu bewerten:

Bei einer autologen Stammzelltransplantation von Patienten mit ALL entstehen im Vergleich zu einer konventionellen Konsolidierungstherapie Mehrkosten durch die Stammzellgewinnung und anschließende Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Bei ALL-Patienten werden autologe Stammzellen stets im Anschluss an eine Chemotherapie gewonnen. Dafür kann nach dem Fallpauschalenkatalog 2009 die DRG-Pauschale A42A mit einem Relativgewicht von 3,590 abgerechnet werden. Dies entspricht bei einem Basisfallwert von 2.800 € einen Betrag von 10.052 €. Je nachdem, ob eine In-vitro-Aufbereitung vorgenommen wird oder nicht, können bei erwachsenen ALL-Patienten für die Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation die Fallpauschale A15A mit einem Relativgewicht von 15,878 oder die Fallpauschale A15B mit einem Relativgewicht von 8,219 abgerechnet werden. Dies entspricht bei einem Basisfallwert von 2.800 € einem Betrag von 44.458 € bzw. 23.013 €. Beim Vergleich von autologen Stammzelltransplantationen mit Protokollen, die eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie verwenden, muss allerdings berücksichtigt werden, dass sich diese über einen längeren Zeitraum erstrecken. Dieser beläuft sich auf mindestens ein Jahr, bei MRD-Nachweis (Nachweis residueller Tumorzellen) auch über zwei Jahre mit in der Regel wiederholten stationären Behandlungen. Aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer (und bei Verzicht auf In-vitro-Aufbereitung!) ist es unwahrscheinlich, dass das Verfahren der autologen Stammzelltransplantation mit relevanten Mehrkosten verbunden ist. Im Vergleich zur Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation ist die autologe Stammzelltransplantation das preisgünstigere Behandlungsverfahren. Dies gilt sowohl für die unmittelbaren Behandlungskosten, die sich in den entsprechenden Relativgewichten der DRG für die beiden Transplantationsverfahren widerspiegeln, als auch für den Langzeitverlauf, der bei allogener Stammzelltransplantation durch behandlungsbedingte Komplikationen wie Transplantatversagen oder Transplantatgegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) wesentlich höhere Behandlungskosten erwarten lässt.

Bei grober Abschätzung der Behandlungskosten ergeben sich keine stichhaltigen Anhaltspunkte, die gegen die Behandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation bei Verzicht auf In-vitro-Aufbereitung aus wirtschaftlichen Überlegungen sprechen würden. Um zu einer detaillierten Kostenkalkulation zu gelangen, müssten etablierte Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation eingesetzt werden. Dazu müssten die Behandlungskosten einer ausreichend großen Stichprobe für die drei verschiedenen Behandlungsverfahren (konventionelle Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, autologe Stammzelltransplantation mit und ohne In-vitro-Aufbereitung und allogene Stammzelltransplantation) sektorenübergreifend erfasst werden, was mit einem erheblichen Aufwand verbunden wäre. Da die Frage der Wirtschaftlichkeit nicht für die Entscheidungsfindung maßgeblich ist, solange der medizinische Nutzen der autologen Stammzelltransplantation bei ALL nicht ausreichend gesichert ist, erscheint eine weitergehende Untersuchung der Wirtschaftlichkeit verzichtbar.

## 2.2 Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext

Der Unterausschuss Methodenbewertung konnte sich nicht auf eine gemeinsame Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit verständigen. Deshalb finden sich nachfolgend die unterschiedlichen Positionen.

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

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der ALL ist eine Induktionschemotherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation erwogen werden. Die *allogene* Stammzelltransplantation wird für bestimmte Stadien der ALL seitens der Fachgesellschaften als Behandlungsform empfohlen. Die *autologe* Stammzelltransplantation stellt bei der ALL in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl dar. Den Empfehlungen der europäischen und deutschen Fachgesellschaften (EBMT und DGHO) folgend wird die Methode daher in Deutschland auch nur selten angewendet (im Jahr 2009 wurden dem deutschen Stammzellregister DRST 11 Fälle gemeldet).

Der Nutzenbewertung liegt unter anderem ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zugrunde, in dem die autologe Stammzelltransplantation mit der alleinigen Chemotherapie verglichen wurde. Es konnte aufgrund der vorliegenden Evidenz festgestellt werden, dass sich die Behandlungsergebnisse der autologen Stammzelltransplantation bei der ALL in einem ähnlichen Rahmen wie die der alleinigen Chemotherapie bewegen. Nachfolgend waren die Ergebnisse einer großen randomisierten Studie erschienen, die eine signifikante Unterlegenheit der autologen Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben nach 5 Jahren zeigte. In einer gemeinsamen Bewertung dieser Ergebnisse in einer Metaanalyse mit den auch vom IQWiG bereits bewerteten Studien konnte ein signifikanter Unterschied der Gesamtsterblichkeit jedoch nicht nachgewiesen werden.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studien wird deutlich, dass es sich bei der autologen Stammzelltransplantation bei ALL nicht um eine Erstlinientherapie handelt und eine kritische und individuelle Indikationsstellung hier stets erfolgen muss.

Hinsichtlich der Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext sind folgende Aspekte zu berücksichtigen: Bei Hochrisikopatienten und solchen in zweiter oder höherer Remission wird von der EBMT die *allogene* Stammzelltransplantation empfohlen. Nicht in allen Fällen steht jedoch ein geeigneter Familien- oder Fremdspender zur Verfügung. Dies betrifft einige Bevölkerungsgruppen wie z. B. ethnische Minderheiten in höherem Ausmaß. Andere Patientinnen und Patienten entscheiden sich aus religiösen oder sonstigen Erwägungen gegen eine Fremdspende. Für all diese Patientengruppen kann die autologe Transplantation eine Behandlungsalternative darstellen. In Einzelfällen können zudem Kontraindikationen für eine Erhaltungstherapie vorliegen, auch hier kann eine Stammzelltransplantation indiziert sein.

Für bestimmte Patientinnen und Patienten mit ALL, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten sollen, besteht zudem in Deutschland derzeit auch die Möglichkeit einer Therapie innerhalb von Studien (z. B. GMALL). Insbesondere aufgrund von Ausschlusskriterien eignet sich jedoch nur ein gewisser Teil der Patienten, bei denen die Therapie mit autologer Stammzelltransplantation in Betracht gezogen wird, für eine Behandlung im Rahmen von Studien. Dies betrifft unter anderem Patienten mit anderen malignen Vorerkrankungen, chronischen Infektionserkrankungen wie HIV oder schweren initialen Behandlungskomplikationen (wie Beatmungspflichtigkeit oder Sepsis). Die GMALL-Studiengruppe weist in ihren Schreiben vom 16.05.2008 und 28.03.2011 auf diese Problematik hin und führt weiter aus, dass aufgrund zunehmender Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien sowie deren hohen Kosten – welche in der Regel nicht durch Dritte wie z.B. Pharmaunternehmen getragen werden – eine Behandlung in Studien immer häufiger nicht erreicht werden kann. Die GMALL-Studiengruppe spricht sich insgesamt aufgrund der Rahmenbedingungen gegen eine Streichung der autologen Stammzelltransplantation aus dem Leistungskatalog aus.

Der G-BA hat sich in diesem Zusammenhang mit der Möglichkeit einer Aussetzung der Beschlussfassung nach Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung befasst. Da vor allem auf Grund der Seltenheit der Erkrankung und der seltenen Anwendung der autologen Stammzelltransplantation bei diesem Patientenkollektiv in absehbarer Zeit nicht mit dem Vorliegen aussagekräftigerer Studienergebnisse gerechnet werden kann, wurde diese Option als nicht geeignet angesehen.

Die Schwere der Erkrankung ALL sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer Stammzelltransplantation ergeben, bedingen, dass diese Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erfolgt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die komplexe Natur des seltenen und lebensbedrohlichen Krankheitsbildes ALL, die Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen und Patienten und die eingeschränkte Verfügbarkeit passender Familien- und Fremdspender das Belassen der autologen Stammzelltransplantation als eine mögliche Therapieoption zur Behandlung der ALL notwendig erscheinen lassen. Hierbei ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass die autologe Stammzelltransplantation bei der ALL in der Regel nicht die Therapieform der ersten Wahl darstellt.

Aus Sicht des GKV-SV ist die sektorspezifische Notwendigkeit wie folgt zu bewerten:

Das Kompetenznetz Leukämien schätzt aufgrund der US-amerikanischen SEER-Daten, dass in Deutschland jährlich 713 Patienten an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) in der Altersgruppe über 14 Jahren erkranken

(<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/>). Damit ist ALL im Vergleich zu anderen Leukämieformen im Erwachsenenalter, wie CML, AML oder CLL selten. Eine ALL führt innerhalb weniger Woche zum Tode, wenn sie nicht behandelt wird. Wissenschaftlich gesicherte Behandlungsformen sind eine medikamentöse Therapie und allogene Stammzelltransplantationen. Durch Einführung neuer Substanzen, neben klassischen Zytostatika auch Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren, konnten die Heilungschancen signifikant gesteigert werden. Durch die Möglichkeit der hoch auflösenden HLA-Typisierung bei der Fremdspendersuche und aufgrund von Fortschritten in der supportiven Therapie, wie der GvHD-Prophylaxe, konnten auch die Ergebnisse der allogenen Transplantation verbessert werden. Inzwischen können 30 bis 50 % der erwachsenen ALL-Patienten geheilt werden.

Die Autologe Stammzelltransplantation wurde in der Erstlinientherapie als Alternativverfahren bei ALL in 1. CR (CR = komplette Remission, vollständige Rückbildung der Leukämie) zur konventionellen Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in mehreren randomisierten kontrollierten klinischen Studien verglichen. Ziel der Konsolidierungstherapie ist es, das Rückfallrisiko zu vermindern. Für den Endpunkt „krankheitsfreies bzw. rückfallfreies Überleben nach 3 Jahren“ wurde vom IQWiG eine Metaanalyse durchgeführt, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsformen nachweisen ließen. Auch für die anderen Endpunkte, wie „Gesamtüberleben“, „Rate tödlicher behandlungsbedingter Komplikationen“ oder „Rezidivrate“ ist in der Gesamtschau der Studienergebnisse kein Vorteil einer autologen Stammzelltransplantation belegt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der biometrischen Studiendesigns war nicht einmal eine Gleichwertigkeit der autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Konsolidierungstherapie gesichert, wie das IQWiG im Fazit seines Gutachtens feststellte. Dabei konnte das IQWiG noch nicht die im Februar 2008 veröffentlichte Studie von MRC und ECOG mit der mit Abstand größten Patientenzahl berücksichtigen, die einen statistisch signifikanten Überlebensnachteil für autologe SZT im Vergleich zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in 1. CR belegt.

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



Sowohl die Deutsche ALL-Studiengruppe als auch internationale Gruppen, z. B. die Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) empfehlen, Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation bei ALL-Patienten nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen.

Die Deutsche ALL-Studiengruppe (GMALL) unter Leitung von Prof. Hölzer führt zurzeit eine multizentrische klinische Studie bei ALL-Patienten durch. Das Studienprotokoll GMALL 07/2003, welches ALL-Patienten im Alter bis zu 65 Jahren einschließt, sieht eine autologe Stammzelltransplantation in 1. CR (komplette Remission) nur bei Hochrisiko-Patienten vor und bei allen Patienten in 2. oder höherer Remission bzw. im beginnenden Rezidiv, wenn für diese kein passender allogener Spender ermittelt werden kann. Prospektiv soll in dieser Studie die Durchführbarkeit und Wirksamkeit verschiedener Behandlungen mit Stammzelltransplantation geprüft werden, die autologe Stammzelltransplantation mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung als Alternative zu verschiedenen Verfahren der allogenen Stammzelltransplantation, sowohl mit myeloablativer als auch mit dosisreduzierter Konditionierung (siehe im Protokoll Kapitel X „Stammzelltransplantation“).

([http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/ALL\\_GMALL07-03\\_ShortProtwithoutDosis.pdf?id=788](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/ALL_GMALL07-03_ShortProtwithoutDosis.pdf?id=788)).

Die Studiengruppe hat auf Nachfrage in ihrem Schreiben vom 28.03.2011 bestätigt, auch künftig in einer prospektiven Studie den Stellenwert der autologen SZT bei ALL-Patienten zu untersuchen. Das Studienprotokoll GMALL 08/2011 sieht bei Patienten bis 55 Jahren eine autologe Stammzelltransplantation nur in Ausnahmefällen bei Hochrisikopatienten vor, die keinen passenden Familien- oder Fremdspender haben oder bei denen eine Kontraindikation zur allogenen Stammzelltransplantation vorliegt. Diese Patienten müssen einen Negativstatus einer minimalen Resterkrankung aufweisen. In ähnlicher Weise gelten diese Kriterien auch für Patienten älter als 55 Jahre.

Als Fazit ergibt sich, dass außerhalb klinischer Studien eine Behandlung erwachsener ALL-Patienten mit autologer Stammzelltransplantation nicht notwendig ist. Nach aktueller Erkenntnislage ist die autologe SZT im Vergleich zur Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant unterlegen. In Übereinstimmung mit der Empfehlung der europäischen Fachgesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) sind Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation bei ALL-Patienten auf klinische Studien zu beschränken. Für Studien ist zu fordern, dass sie durch Optimierung der Vorbehandlung vor einer autologen SZT eine Verbesserung des Behandlungserfolges gegenüber der Standardtherapie erwarten lassen. Es würde den Grundprinzipien der evidenzbasierten Medizin sowie der ärztlichen Ethik widersprechen, außerhalb solcher klinischer Studien eine Behandlung zu empfehlen, die sich im Vergleich zur anerkannten Standardtherapie im Hinblick auf die Überlebens- bzw. Heilungschancen als unterlegen erwiesen hat. Ausnahmen wären allenfalls Einzelfallkonstellationen, bei denen die anerkannte Standardtherapie, nicht jedoch die empfohlene Alternativtherapie, medizinisch kontraindiziert ist. Bezogen auf die zu bewertende Konstellation (Standardtherapie Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, Alternativtherapie Hochdosistherapie und autologe SZT) ist ein solcher Fall extrem unwahrscheinlich und würde – wenn er denn jemals eintreten sollte - auch trotz Ausschluss durch den G-BA nach § 137c SGB V eine Leistung der GKV im Einzelfall begründen. Aufgrund der Be-

stimmungen zum Patientenschutz und der deutlich eingeschränkteren Möglichkeiten des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns, ersetzen Meldungen an ein Register keine klinischen Studien.

Die GMALL hat in ihrem Schreiben vom 28.03.2011 auf verschärfte gesetzliche Rahmenbedingungen hingewiesen, welche eine Durchführung von klinischen Studien in Deutschland extrem erschwerten. Diese strukturellen Rahmenbedingungen können allerdings kein Argument sein, Patienten außerhalb von klinischen Studien zu behandeln. Vielmehr sind alle beteiligten Akteure gefordert, aus Patientenschutzgründen die Rahmenbedingungen so zu gestalten, dass solche notwendigen Studien durchgeführt werden können. Daher sollte der Gemeinsame Bundesausschuss diesem Hinweis nachgehen.

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

### **2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V**

Der Bundesärztekammer wurden mit Schreiben vom 16.03.2010 der Vorschlag der DKG vom 02.03.2010 (vgl. Anhang C, 3.1) und der Vorschlag des GKV-SV vom 11.03.2010 (vgl. Anhang C, 3.2) zur sektorspezifischen Bewertung und Beschlussempfehlung, die Stellungnahme der Patientenvertretung vom 25.08.2009 (vgl. Anhang C, 3.3) sowie die Zusammenfassende Dokumentation - Stand: 04.03.2010 -, welche den Bericht zur sektorübergreifenden Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit beinhaltet, übermittelt. Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 20.04.2010 eine Stellungnahme abgegeben (vgl. Anhang C, 3.4). Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weiteren Beratungen des Unterausschusses Methodenbewertung einbezogen.

Die Bundesärztekammer spricht sich in ihrer Stellungnahme vom 20.04.2010 für ein Belassen der autologen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Leistungskatalog der Krankenhausbehandlungen aus.

Begründet wird dies damit, dass die autologe Stammzelltransplantation aus Sicht der BÄK eine wichtige Therapiealternative zu der etwa 1,5 Jahre anhaltenden, von einzelnen Patienten schlecht tolerierten Erhaltungstherapie darstellt. Im Vergleich zu Letzterer seien vergleichbare Ergebnisse erzielbar. Zudem werde anhand der vom deutschen Stammzellregister DRST auch für das Jahr 2009 übermittelten Anwendungen (insgesamt 11 Fälle) deutlich, dass dieses Therapieverfahren in Deutschland – auch im europäischen Vergleich – maßvoll eingesetzt wird.

Die Bundesärztekammer weist weiterhin auf die geringe Zahl der betroffenen Patienten und in diesem Kontext auf eine Diskrepanz zwischen Beratungsaufwand und Stellenwert des betroffenen Verfahrens hin. Aufgrund der Parallelen zur Indikation der schweren aplastischen Anämie (SAA) ist der Bundesärztekammer nicht ersichtlich, dass der G-BA hier nicht zu einem einheitlichen Votum mit dem Ziel des Belassens der Methode in der Krankenhausbehandlung kommen konnte.

### **Position 1 der Kommentierung der Stellungnahme:**

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen.

In ihrer Stellungnahme spricht sich die Bundesärztekammer für einen Verbleib der autologen Stammzelltransplantation bei ALL als Krankenhausleistung aus und bestätigt somit das unter Position 1 formulierte Votum. Die Bundesärztekammer stellt fest, dass die autologe Stammzelltransplantation bei ALL zu Behandlungsergebnissen führt, die mit denen einer Chemotherapie vergleichbar sind. Die Bundesärztekammer betont, dass nicht alle Patientinnen und Patienten eine unter Umständen mehrjährige Chemotherapie vertragen und die die autologe Stammzelltransplantation bei ALL daher als wichtige Therapieoption weiter nötig sei.

Die Seltenheit der Anwendung eines Verfahrens wie im Falle der autologen Stammzelltransplantation bei ALL erlaubt keine Aussage über dessen Relevanz. Für die individuelle Patientin bzw. den individuellen Patienten kann diese die unter Umständen einzige noch verbleibende Therapieoption darstellen. Die Bundesärztekammer unterstreicht mit der Darstellung der aktuellen Registerdaten für 2009, dass in Deutschland keine unkritische Indikationsstellung erfolgt. Diese Zahlen seien im europäischen Vergleich zudem eher niedrig. Eine fehlende Notwendigkeit der prinzipiellen Anwendbarkeit dieses Verfahrens lässt sich alleine aufgrund einer geringen Anwendungshäufigkeit jedoch nicht belegen.

Die Hinweise der Bundesärztekammer zum diskrepanten Verhältnis von Stellenwert der beratenen Indikation im Gesamtkontext der Stammzelltransplantation und dem Beratungsaufwand im G-BA können dahingehend gewertet werden, dass die Bundesärztekammer eine umfangreiche und aufwändige Methodenbewertung gerade bei seltenen onkologischen Erkrankungen, bei denen im höchsten Maße individualisierte Therapieentscheidungen getroffen werden müssen, als nicht prioritär ansieht.

Die Ausführungen der Bundesärztekammer insgesamt führen nicht zur Notwendigkeit einer Anpassung oder Änderung der unter Position 1 dargelegten Bewertung der Methode der autologen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit ALL.

### **Position 2 der Kommentierung der Stellungnahme:**

Die Stellungnahme der Bundesärztekammer wurde in die weitere Beratung einbezogen. Den Schlussfolgerungen der Stellungnahme kann jedoch aufgrund der in der sektorübergreifenden und sektorspezifischen Bewertung (Position 2) ausführlich dargestellten Gründe nicht gefolgt werden.

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

Generell sei zur Stellungnahme der BÄK angemerkt:

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

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

## 2.4 Gesamtbewertung

Vor dem Hintergrund, dass bei der sektorspezifischen Bewertung kein Konsens erzielt werden konnte, werden unterschiedliche Gesamtbewertungen abgegeben.

Die DKG schlägt folgende Gesamtbewertung vor:

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

Die autologe Stammzelltransplantation bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

Der GKV-SV schlägt folgende Gesamtbewertung vor:

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

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

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

Die Patientenvertretung hat zur Gesamtbewertung folgende (erste) Stellungnahme vom 25.08.2009 abgegeben:

ALL ist eine sehr seltene Erkrankung. (Im Jahre 2008 wurden dem DRST insgesamt 13 autologe Stammzelltransplantationen gemeldet.)

Das Patientengut ist heterogen.

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

Die Therapie entwickelt sich mit einer raschen Dynamik weiter.

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

Die autologe Stammzelltransplantation stellt bei Erwachsenen in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl dar.

Es steht nicht in allen Fällen ein geeigneter Familien- oder Fremdspender zur Verfügung.

In Einzelfällen können Kontraindikationen für eine Erhaltungskemotherapie vorliegen.

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

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

Das Nichterfordernis ist nicht nachgewiesen. Es gibt für bestimmte Subgruppen Hinweise auf bessere Ergebnisse als mit der konventionellen Chemotherapie. Die autologe Stammzelltransplantation erscheint medizinisch notwendig zu sein.

Diese Argumente lassen einen Ausschluss – gerade im Hinblick auf Subgruppen – nicht zu.

Daher soll die autologe Stammzelltransplantation bei ALL Leistung der GKV bleiben.

Bei der Indikationsstellung zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL liegt keine relevante Fehlversorgung vor.

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

Wir sollten die Beratungen im Hinblick auf die Erstellung eines Maßgabenkatalogs zur Durchführung und Indikationsstellung dieser Methode fortsetzen.

Die Patientenvertretung hat zur Gesamtbewertung folgende revidierte (d. h. zweite) Stellungnahme vom 04.05.2011 abgegeben:

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

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

Die Patientenvertretung hat ihre Stellungnahme revidiert.

Begründung:

1. Neue Daten zeigen, dass unter bestimmten Umständen die autologe Stammzelltransplantation bei ALL der konventionellen Chemotherapie unterlegen sein kann.
2. Inzwischen ist die Einzelfallregelung in die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses aufgenommen worden (Kap. II, § 2 Abs.2).

Damit ist die Möglichkeit gegeben, dass nach Einzelfallprüfung Patienten diese Behandlung erfahren können.

Wir beantragen allerdings, dass in der Beschlussfassung auf die Einzelfallregelung in der Verfahrensordnung des G-BA ausdrücklich hingewiesen wird, da die Beratungen vor der Verfahrensordnungsänderung begonnen hatten.

Die Zusicherung der GKV, sich einer Strukturänderung bei der Studiendurchführung intensiv anzunehmen, begrüßen wir außerordentlich. Wir werden kritisch prüfen, welche Schritte die GKV unternehmen wird, denn die Durchführung der Studien ist aufgrund der verschärften Rahmenbedingungen (komplexe Regularien, hohe Kosten) extrem erschwert, so dass sie kaum noch durchgeführt werden können. Dies ist nicht im Sinne der Patienten.

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

#### 3.1 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung der DKG vom 02.03.2010

Stammzelltransplantation, Indikation autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)  
**Textentwurf der DKG (Stand 02.03.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. Kapitel 2 § 7 (1) VerFO G-BA und Beschlussvorschlag**

##### **Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext**

###### **Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung der autologen Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne Stammzelltransplantation sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der Stammzelltransplantation 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 Stammzelltransplantation 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. Die autologe Stammzelltransplantation kann zudem in bestimmten Fällen bei der Behandlung der ALL die einzige noch verbleibende Therapieoption darstellen. In der Zusammenschau wird die gesundheitsökonomische Betrachtung bei dieser seltenen und lebensbedrohlichen Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium gewertet

###### **Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext**

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine seltene lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt innerhalb weniger Monate zum Tode führt. Standard der initialen Behandlung der ALL ist eine Induktionstherapie, anschließend kann die Chemotherapie entweder fortgeführt oder eine Stammzelltransplantation erwogen werden. Die *allogene* Stammzelltransplantation wird für bestimmte Stadien der ALL seitens der Fachgesellschaften als Behandlungsform empfohlen. Die *autologe* Stammzelltransplantation stellt bei der ALL in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl dar. Den Empfehlungen der europäischen und deutschen Fachgesellschaften (EBMT und DGHO) folgend wird die Methode daher in Deutschland auch nur selten angewendet (im Jahr 2007 wurden dem deutschen Stammzellregister DRST 11 Fälle gemeldet).

Der Nutzenbewertung liegt unter anderem ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zugrunde, in dem die autologe Stammzelltransplantation mit der alleinigen Chemotherapie verglichen wurde. Es kann aufgrund der vorliegenden Evidenz festgestellt werden, dass sich die Behandlungsergebnisse der autologen Stammzelltransplantation bei der ALL in einem ähnlichen Rahmen wie die der alleinigen Chemotherapie bewegen. Aus der Betrachtung weiterer, vom IQWiG nicht herangezogener Studien ergeben sich zudem Hinweise auf möglicherweise sogar bessere Ergebnisse für bestimmte Subgruppen.

Hinsichtlich der Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext sind folgende Aspekte zu berücksichtigen: Bei Hochrisikopatienten und solchen in zweiter oder höherer Remission wird von der EBMT die *allogene* Stammzelltransplantation empfohlen. Nicht in allen Fällen steht jedoch ein geeigneter Familien- oder Fremdspender zur Verfügung. Dies betrifft einige Bevölkerungsgruppen wie z. B. ethnische Minderheiten in höherem Ausmaß. Andere Patientinnen und Patienten entscheiden sich aus religiösen oder sonstigen Erwägungen gegen eine Fremdspende. Für all diese Patientengruppen kann die autologe Transplantation eine



Stammzelltransplantation, Indikation autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)  
**Textentwurf der DKG (Stand 02.03.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. Kapitel 2 § 7 (1) VerFO G-BA und Beschlussvorschlag**

Behandlungsalternative darstellen. In Einzelfällen können zudem Kontraindikationen für eine Erhaltungskemotherapie vorliegen, auch hier kann eine Stammzelltransplantation indiziert sein.

Für bestimmte Patientinnen und Patienten mit ALL, die eine autologe Stammzelltransplantation erhalten sollen, besteht zudem in Deutschland derzeit auch die Möglichkeit einer Therapie innerhalb von Studien (z. B. GMALL). Eine wissenschaftliche Begleitung der Anwendung der Methode ist somit weiterhin gegeben. Wobei zu beachten ist, dass Ausschlusskriterien naturgemäß Limitationen für eine Behandlung im Rahmen von Studien darstellen, worauf auch die betreffende Studiengruppe selbst in einem Schreiben an den G-BA hingewiesen hat. Dies betrifft unter anderem Patientinnen und Patienten mit anderen malignen Vorerkrankungen, chronischen Infektionserkrankungen wie HIV oder schweren initialen Behandlungskomplikationen (wie Beatmungspflichtigkeit oder Sepsis).

Der G-BA hat sich in diesem Zusammenhang mit der Möglichkeit einer Aussetzung der Beschlussfassung nach Kapitel 2 § 14 Abs. 4 der Verfahrensordnung befasst. Da vor allem auf Grund der Seltenheit der Erkrankung und der seltenen Anwendung der autologen Stammzelltransplantation bei diesem Patientenkollektiv in absehbarer Zeit nicht mit dem Vorliegen aussagekräftigerer Studienergebnisse gerechnet werden kann, wurde diese Option als nicht geeignet angesehen.

Die Schwere der Erkrankung ALL sowie die Belastungen, die sich im Zusammenhang mit der Durchführung einer Stammzelltransplantation ergeben, bedingen, dass diese Behandlung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erfolgt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die komplexe Natur des seltenen und lebensbedrohlichen Krankheitsbildes ALL, die Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen und Patienten und die eingeschränkte Verfügbarkeit passender Familien- und Fremdspender das Belassen der autologen Stammzelltransplantation als eine mögliche Therapieoption zur Behandlung der ALL notwendig erscheinen lassen. Hierbei ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass die autologe Stammzelltransplantation bei der ALL in der Regel nicht die Therapieform der ersten Wahl darstellt.

#### **Beschlussvorschlag**

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

Die autologe Stammzelltransplantation bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gem. § 137c SGB V) erforderlich und bleibt damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung.

### 3.2 Sektorspezifische Bewertung und Beschlussempfehlung des GKV-SV vom 11.03.2010

Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

Textentwurf des GKV-SV (Stand 11.03.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. 2. Kapitel § 7 Verfo des G-BA und Beschlussvorschlag

#### Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext

##### Darstellung und Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Bei einer autologen Stammzelltransplantation von Patienten mit ALL entstehen im Vergleich zu einer konventionellen Konsolidierungstherapie Mehrkosten durch die Stammzellgewinnung und anschließende Behandlung mit Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Bei ALL-Patienten werden autologe Stammzellen stets im Anschluss an eine Chemotherapie gewonnen. Dafür kann nach dem Fallpauschalenkatalog 2009 die DRG-Pauschale A42A mit einem Relativgewicht von 3,590 abgerechnet werden. Dies entspricht bei einem Basisfallwert von 2.800 € einen Betrag von 10.052 €. Je nachdem, ob eine In-vitro-Aufbereitung vorgenommen wird oder nicht, können bei erwachsenen ALL-Patienten für die Behandlung mit autologer Stammzelltransplantation die Fallpauschale A15A mit einem Relativgewicht von 15,878 oder die Fallpauschale A15B mit einem Relativgewicht von 8,219 abgerechnet werden. Dies entspricht bei einem Basisfallwert von 2.800 € einem Betrag von 44.458 € bzw. 23.013 €. Beim Vergleich von autologen Stammzelltransplantationen mit Protokollen, die eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie verwenden, muss allerdings berücksichtigt werden, dass sich diese über einen längeren Zeitraum erstrecken. Dieser beläuft sich auf mindestens ein Jahr, bei MRD-Nachweis (Nachweis residueller Tumorzellen) auch über zwei Jahre mit in der Regel wiederholten stationären Behandlungen. Aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer (und bei Verzicht auf In-vitro-Aufbereitung!) ist es unwahrscheinlich, dass das Verfahren der autologen Stammzelltransplantation mit relevanten Mehrkosten verbunden ist. Im Vergleich zur Behandlung mit einer allogenen Stammzelltransplantation ist die autologe Stammzelltransplantation das preisgünstigere Behandlungsverfahren. Dies gilt sowohl für die unmittelbaren Behandlungskosten, die sich in den entsprechenden Relativgewichten der DRG für die beiden Transplantationsverfahren widerspiegeln, als auch für den Langzeitverlauf, der bei allogener Stammzelltransplantation durch behandlungsbedingte Komplikationen wie Transplantatversagen oder Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD) wesentlich höhere Behandlungskosten erwarten lässt.

Bei grober Abschätzung der Behandlungskosten ergeben sich keine stichhaltigen Anhaltspunkte, die gegen die Behandlung mit einer autologen Stammzelltransplantation bei Verzicht auf In-vitro-Aufbereitung aus wirtschaftlichen Überlegungen sprechen würden. Um zu einer detaillierten Kostenkalkulation zu gelangen, müssten etablierte Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation eingesetzt werden. Dazu müssten die Behandlungskosten einer ausreichend großen Stichprobe für die drei verschiedenen Behandlungsverfahren (konventionelle Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie, autologe Stammzelltransplantation mit und ohne In-vitro-Aufbereitung und allogene Stammzelltransplantation) sektorenübergreifend erfasst werden, was mit einem erheblichen Aufwand verbunden wäre. Da die Frage der Wirtschaftlichkeit nicht für die Entscheidungsfindung maßgeblich ist, solange der medizinische Nutzen der autologen Stammzelltransplantation bei ALL nicht ausreichend gesichert ist, erscheint eine weitergehende Untersuchung der Wirtschaftlichkeit verzichtbar.

Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

**Textentwurf des GKV-SV (Stand 11.03.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. 2. Kapitel § 7 VerfO des G-BA und Beschlussvorschlag**

#### **Darstellung und Bewertung der sektorspezifischen Notwendigkeit im Versorgungskontext**

Das Kompetenznetz Leukämien schätzt aufgrund der US-amerikanischen SEER-Daten, dass in Deutschland jährlich 713 Patienten an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) in der Altersgruppe über 14 Jahren erkranken (<http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/epidemiologie/leukaemiehaeufigkeit/>). Damit ist ALL im Vergleich zu anderen Leukämieformen im Erwachsenenalter, wie CML, AML oder CLL selten. Eine ALL führt innerhalb weniger Woche zum Tode, wenn sie nicht behandelt wird. Wissenschaftlich gesicherte Behandlungsformen sind eine medikamentöse Therapie und allogene Stammzelltransplantationen. Durch Einführung neuer Substanzen, neben klassischen Zytostatika auch Antikörper und Tyrosinkinaseinhibitoren, konnten die Heilungschancen signifikant gesteigert werden. Durch die Möglichkeit der hoch auflösenden HLA-Typisierung bei der Fremdspendersuche und aufgrund von Fortschritten in der supportiven Therapie, wie der GvHD-Prophylaxe, konnten auch die Ergebnisse der allogenen Transplantation verbessert werden. Inzwischen können 30 bis 50 % der erwachsenen ALL-Patienten geheilt werden.

Die Autologe Stammzelltransplantation wurde in der Erstlinientherapie als Alternativverfahren bei ALL in 1. CR (CR = komplette Remission, vollständige Rückbildung der Leukämie) zur konventionellen Konsolidierungstherapie in mehreren klinischen Studien der Phase III verglichen. Ziel der Konsolidierungstherapie ist es, das Rückfallrisiko zu vermindern. Für den Endpunkt „krankheitsfreies bzw. rückfallfreies Überleben nach 3 Jahren“ wurde vom IQWiG eine Metaanalyse durchgeführt, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Behandlungsformen nachweisen ließen. Auch für die anderen Endpunkte, wie „Gesamtüberleben“, „Rate tödlicher behandlungsbedingter Komplikationen“ oder „Rezidivrate“ ist in der Gesamtschau der Studienergebnisse kein Vorteil einer autologen Stammzelltransplantation belegt. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der biometrischen Studiendesigns ist nicht einmal eine Gleichwertigkeit der autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Konsolidierungstherapie gesichert, wie das IQWiG im Fazit seines Gutachtens feststellt.

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

Sowohl die Deutsche ALL-Studiengruppe als auch internationale Gruppen, z. B. die Europäische Gesellschaft für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation (EBMT) empfehlen, Behandlungen mit autologer Stammzelltransplantation bei ALL-Patienten nur im Rahmen klinischer Studien durchzuführen.

Autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL)

**Textentwurf des GKV-SV (Stand 11.03.2010) zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gem. 2. Kapitel § 7 VerfO des G-BA und Beschlussvorschlag**

Die Deutsche ALL-Studiengruppe (GMALL) unter Leitung von Prof. Hölzer führt zurzeit eine multizentrische klinische Studie bei ALL-Patienten durch. Das Studienprotokoll sieht hier eine autologe Stammzelltransplantation nur bei Hochrisiko-Patienten vor, wenn für diese kein passender Spender ermittelt werden kann. Als Studienziel werden hier unter dem Stichwort „Prüfung der Durchführbarkeit und Wirksamkeit neuer Therapieelemente“ zwar die „allogene Fremdspender-Stammzelltransplantation“ und die „allogene nicht myeloablative Stammzelltransplantation“ aufgelistet, nicht aber die „autologe Stammzelltransplantation“.  
([http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/ALL\\_GMALL07-03\\_ShortProtwithoutDosis.pdf?id=788](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/download/public/ALL_GMALL07-03_ShortProtwithoutDosis.pdf?id=788)).

Als Fazit ergibt sich, dass die Behandlung erwachsener ALL-Patienten, die einer Standardtherapie zugänglich sind (medikamentöse Therapie mit oder ohne allogene Stammzelltransplantation), mit einer autologen Stammzelltransplantation aufgrund des ungeklärten Nutzens nicht notwendig ist. Es gibt bislang keinen Beleg dafür, dass mit dieser Methode die Behandlungsergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie mit Medikamenten und einer allogenen Stammzelltransplantation verbessert werden können. Selbst eine Gleichwertigkeit mit der konventionellen Konsolidierungs- und Erhaltungskemotherapie ist nicht gesichert, sodass aus Gründen des Patientenschutzes Behandlungen mit autologen Stammzelltransplantationen bei Patienten mit ALL auf klinische Studien zu beschränken sind. Ebenfalls aus Gründen des Patientenschutzes und aufgrund der deutlich eingeschränkten Möglichkeiten des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns sind Meldungen an ein Register unzureichend.

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

#### Beschlussvorschlag

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

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

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

### 3.3 Stellungnahme der Patientenvertretung zur sektorspezifischen Bewertung vom 25.08.2009

#### **Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und der medizinischen Notwendigkeit der autologen Stammzelltransplantation bei der Indikation Akute Lymphatische Leukämie (ALL) im Versorgungskontext**

**Patientenvertretung**

**25. August 2009**

##### **Begründung:**

ALL ist eine sehr seltene Erkrankung. (Im Jahre 2008 wurden dem DRST insgesamt 13 autologe Stammzelltransplantationen gemeldet.)

Das Patientengut ist heterogen.

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

Die Therapie entwickelt sich mit einer raschen Dynamik weiter.

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

Bundesverfassungsgerichtsbeschluss.

Die autologe Stammzelltransplantation stellt bei Erwachsenen in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl dar.

Es steht nicht in allen Fällen ein geeigneter Familien- oder Fremdspender zur Verfügung.

In Einzelfällen können Kontraindikationen für eine Erhaltungstherapie vorliegen.

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

1. Die Studienfinanzierung ist schwierig.

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

Das Nichterfordernis ist nicht nachgewiesen. Es gibt für bestimmte Subgruppen Hinweise auf bessere Ergebnisse als mit der konventionellen Chemotherapie. Die autologe Stammzelltransplantation erscheint medizinisch notwendig zu sein.

Diese Argumente lassen einen Ausschluss – gerade im Hinblick auf Subgruppen – **nicht** zu.

**Daher soll die autologe Stammzelltransplantation bei ALL Leistung der GKV bleiben.**

Bei der Indikationsstellung zur autologen Stammzelltransplantation bei ALL liegt keine relevante Fehlversorgung vor.

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

Wir sollten die Beratungen im Hinblick auf die Erstellung eines Maßgabenkatalogs zur Durchführung und Indikationsstellung dieser Methode fortsetzen.

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



## Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V zu einem  
Beschluss über die autologe Stammzelltransplantation bei  
akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen

Berlin, 20.04.2010

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 16.03.2010 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu einem Beschlussentwurf über die autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen abzugeben. Der Beschlussentwurf ist das Ergebnis von Beratungen des zuständigen Unterausschusses Methodenbewertung (stationär) des G-BA zur sektorspezifischen Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext gemäß § 137c Abs. 1 SGB V:

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

(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 überprüft auf Antrag des Spitzenverbandes Bund, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass die Methode nicht den Kriterien nach Satz 1 entspricht, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie.

Die Überprüfung der autologen Stammzelltransplantation bei ALL gemäß § 137c SGB V war im April 2004 durch den Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V. (VdAK) / Arbeiter-Ersatzkassen Verband e. V. (AEV) beantragt worden.

Zur Unterstützung der Beratungen hatte der G-BA im März 2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Bewertung des Themenfeldes „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ beauftragt. Das IQWiG hat hierzu am 30.03.2007 einen Abschlussbericht vorgelegt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hat auf Basis von Vorarbeiten einer Arbeitsgruppe die sektorübergreifende Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit und die sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen. In Bezug auf die sektorspezifische Bewertung konnte sich der Unterausschuss Methodenbewertung nicht auf eine gemeinsame Bewertung und Beschlussempfehlung verständigen.

- Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) bewertet die Frage der Wirtschaftlichkeit einer autologen Stammzelltransplantation bei ALL angesichts der seltenen und lebensbedrohlichen Natur dieser Erkrankung als nachrangiges Entscheidungskriterium. Bezüglich der Notwendigkeit erläutert die DKG, dass die autologe Stammzelltransplantation bei der ALL in der Regel nicht das Therapieverfahren der ersten Wahl darstelle (sondern es werde seitens der Fachgesellschaften zumindest für bestimmte Stadien der ALL die allogene Stammzelltransplantation als Behandlungsform empfohlen). Dementsprechend würde die autologe Stammzelltransplantation bei ALL in Deutschland auch nur selten angewendet, genannt wird eine Zahl von 11 Fällen im Jahr 2007. Die DKG gibt jedoch zu bedenken, dass nicht in allen Fällen geeignete allogene Spender zur Verfügung stünden, und dass insbesondere für ethnische Minderheiten oder für Patienten mit speziellen religiösen Motiven die autologe Transplantation eine Behandlungsalternative darstellen könne. In der Summe kommt die DKG zu dem Fazit, dass die autologe Stamm-

Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

zelltransplantation bei ALL für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sei und damit Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleiben müsse.

- Der GKV-Spitzenverband kommentiert die Frage der Wirtschaftlichkeit einer autologen Stammzelltransplantation bei ALL nach grober Abschätzung der Behandlungskosten insoweit übereinstimmend mit der DKG, als dass die Frage der Wirtschaftlichkeit hier nicht für die Entscheidungsfindung maßgeblich sei. Bei der Frage des Nutzens kommt der GKV-SV jedoch zu einer anderen Einschätzung als die DKG. Unter Berufung auf die Recherchen des IQWiG wird das Fehlen eines Beleges hervorgehoben, wonach mit der autologen Stammzelltransplantation bei ALL die Behandlungsergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie mit Medikamenten (Chemotherapie) und einer allogenen Stammzelltransplantation verbessert werden könnten. Es sei nicht einmal eine Gleichwertigkeit der autologen Stammzelltransplantation mit einer konventionellen Konsolidierungstherapie gesichert. In der Konsequenz fasst der GKV-SV seinen Beschlussvorschlag dahingehend, die autologe Stammzelltransplantation bei ALL als für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten nicht erforderliche Therapie anzusehen und daher als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung auszuschließen.
- Die Patientenvertreter haben ein eigenes Votum verfasst und verweisen darin unter anderem auf die notwendige Individualität von Therapieentscheidungen, bei denen auch die nicht objektivierbare Patientenpräferenz zu berücksichtigen sei. Es sei außerdem zu bedenken, dass nicht in allen Fällen geeignete Familien- oder Fremdspender [für eine allogene Transplantation] zur Verfügung stünden, und dass in Einzelfällen Kontraindikationen für eine Erhaltungstherapie vorliegen könnten. Ferner verweisen die Patientenvertreter auf Hinweise für bestimmte Subgruppen von Patienten, nach denen die autologe Stammzelltransplantation durchaus bessere Ergebnisse als die konventionelle Chemotherapie liefere. Insgesamt fordern die Patientenvertreter - in Übereinstimmung mit der Position der DKG - die Beibehaltung der autologen Stammzelltransplantation bei ALL im Leistungskatalog der GKV.

**Die Bundesärztekammer nimmt zu den Beschlussentwürfen wie folgt Stellung:**

Die Therapie der akuten lymphatischen Leukämie wird aktuell entsprechend des immunologischen Subtyps, des Nachweises molekulargenetischer Hochrisikofaktoren und des Verlaufes der Höhe der minimalen Resterkrankung durchgeführt. Mit diesen modernen Konzepten können auch im Erwachsenenalter lang anhaltende Remissionen erreicht werden, die Mehrzahl der Patienten kann bei bestimmten Subtypen geheilt werden.

Ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzeptes ist neben den Induktions- und Reinduktionszyklen bei bestimmten Risikokonstellationen eine über 1,5 Jahre anhaltende Erhaltungstherapie. Diese Therapiephase wird von einzelnen Patienten auf Grund der Länge, aber auch auf Grund von erheblichen Nebenwirkungen sehr schlecht toleriert. Für diese Patienten stellt die autologe Blutstammzelltransplantation, mit der vergleichbar gute Therapieergebnisse erzielt werden, eine wichtige Therapieoption dar.



Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

Im Gegensatz zu anderen Ländern wird in Deutschland der autologe Therapieansatz immer weniger angewendet. Das DRST - Deutsches Register für Stammzelltransplantation e.V. - hat freundlicherweise der Bundesärztekammer die Inzidenzzahlen von 1998 bis 2009 zur Verfügung gestellt (siehe Anhang, Abbildung 1). Danach wurde eine autologe Blutstammzelltransplantation in 2009 bei 6 Patienten in erster Vollremission durchgeführt und bei 5 Patienten außerhalb der ersten Vollremission. Sie beträgt damit nur 30% der europäischen Transplantationsrate und fällt über die Jahre kontinuierlich ab, während sie in Europa ansteigt [siehe die aktuelle Publikation der European Group for Blood and Marrow Transplantation - EBMT (1)]

Es muss daher festgestellt werden, dass dieses Therapieverfahren in Deutschland offensichtlich maßvoll eingesetzt wird. Die Bundesärztekammer spricht sich für eine Beibehaltung im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aus, da diese Behandlungsform eine lange Erhaltungstherapie ersetzen kann und bei schweren Nebenwirkungen der Erhaltungstherapie als weitere und einzige wenig toxische Therapieoption zur Verfügung stehen muss. Nach der aktuellen Arbeit einer internationalen ALL-Studiengruppe sind in Subgruppen der ALL die Therapieergebnisse mit Chemotherapie und autologer Transplantation vergleichbar (2). In der Gesamtgruppe war das 5-Jahresüberleben mit 46% in Chemotherapiegruppe gegenüber 37% in der Gesamtgruppe besser,  $p=0,03$ .

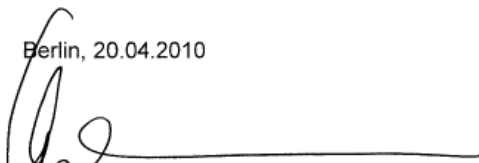
**Fazit:**

Die Bundesärztekammer sieht es für dringend geboten an, die autologe Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie im Leistungskatalog der Krankenhausbehandlungen zu belassen.

Die Bundesärztekammer erlaubt sich bei dieser Gelegenheit darauf hinzuweisen, dass sich der G-BA inzwischen seit vielen Jahren mit den Verfahren der Stammzelltransplantation bei verschiedenen Indikationen intensiv auseinandersetzt. Bereits in ihrer Stellungnahme zur schweren aplastischen Anämie (SAA) vom 22.10.2008 hatte die Bundesärztekammer auf die geringe Zahl der durch das Bewertungsverfahren betroffenen Patienten hingewiesen. Bei der autologen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer Leukämie des Erwachsenen liegt eine vergleichbare Zahl der Anwendungen vor. Es ist uns daher nicht ersichtlich, warum der G-BA in Kenntnis der Entscheidung zur SAA hier nicht zu einem einheitlichen Votum mit dem Ziel eines Belassens der Methode in der Krankenhausbehandlung kommen konnte.

Zudem ist wiederum von einer im Gesamtkontext der Stammzelltransplantation sehr geringen Anzahl von Anwendungen auszugehen. Beratungsaufwand und Stellenwert der beratenen Verfahren zeigen eine gewisse Diskrepanz, welche eigentlich im Verfahren der Antragsstellung auf Beratungsaufnahme und der anschließenden Priorisierung durch den G-BA berücksichtigt werden sollte.

Berlin, 20.04.2010



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

Stellungnahme der Bundesärztekammer

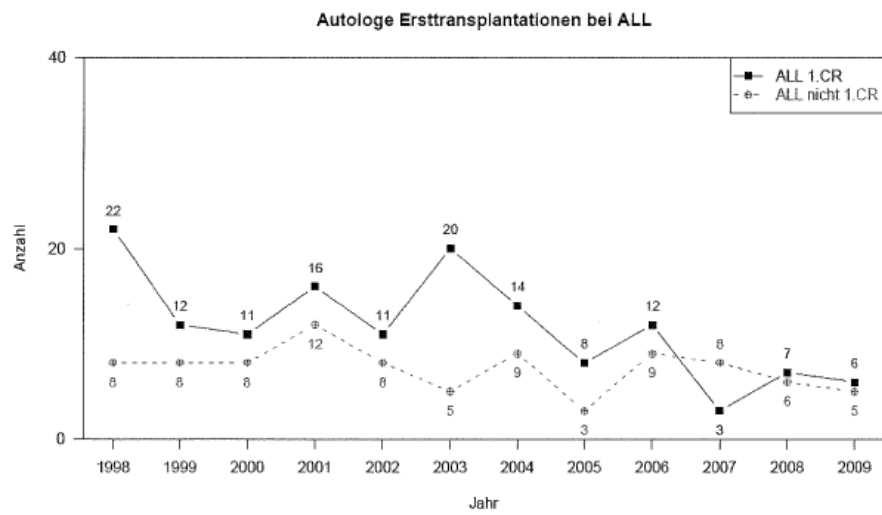
---

**Literatur**

1. Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Gratwohl M, Apperley J, Frauendorfer K, Niederwieser D: The EBMT activity survey 2008 impact of team size, team density and new trends. Bone Marrow Transplantation, advance online publication, March 29, 2010; doi:10.1038/bmt.2010.69
2. Goldstone A H, Richards S M, Lazarus H M, Tallman M S, Buck G, Fielding A K, Burnett A K, Chopra R, Wiernik P H, Foroni L, Paietta E, Litzow M R, Marks D I, Durant J, McMillan A, Franklin I M, Luger S, Ciobanu N, Rowe J M: In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). Blood 111:1827-1833, 2008

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Anhang



**Abbildung 1:** Jährliche autologe Transplantationsrate bei ALL in Deutschland. Aufstellung des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation - DRST