

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 21

**Stammzelltransplantation bei den
Indikationen Akute lymphatische
Leukämie (ALL) und Akute
myeloische Leukämie (AML) bei
Erwachsenen**

**Dokumentation der Stellungnahmen –
Anhang H – zum Abschlussbericht**

Auftrag N05-03A
Version 1.0
Stand: 30.03.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.03.2005

Interne Auftragsnummer:

N05-03A

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN:

1864-2500

Dieser Anhang ist Teil des Abschlussberichtes „N05-03A: Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ vom 30.03.2007. Er dokumentiert die Stellungnahmen zum Vorbericht „N05/03-A: Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ vom 22.06.2006.

Der vollständige Abschlussbericht N05-03-A ist publiziert unter: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----|---|-----|
| 1. | Prof. Dr. R. Arnold..... | 6 |
| 2. | PD Dr. R. C. Bargou | 10 |
| 3. | Prof. Dr. W. Beelen | 14 |
| 4. | Prof. Dr. C. Bokemeyer | 19 |
| 5. | Prof. Dr. M. Bornhäuser..... | 21 |
| 6. | Dr. C. Brendel..... | 27 |
| 7. | Prof. Dr. D. Bunjes, Prof. Dr. H. Döhner, Dr. R. Schlenk..... | 29 |
| 8. | Prof. Dr. G. Ehninger, Prof. Dr. M. Freund..... | 35 |
| 9. | Dr. H. Eimermacher..... | 42 |
| 10. | Prof. Dr. H. Einsele | 45 |
| 11. | Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter | 49 |
| 12. | PD Dr. A. Glasmacher | 53 |
| 13. | Prof. Dr. R. Hehlmann..... | 56 |
| 14. | Prof. Dr. A. Heyll..... | 60 |
| 15. | Prof. Dr. D. Hoelzer, Dr. N. Gökbuget | 67 |
| 16. | Prof. Dr. E. Holler | 77 |
| 17. | Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe..... | 79 |
| 18. | Prof. Dr. C. Junghanß..... | 89 |
| 19. | Prof. Dr. L. Kanz, Dr. C. Faul..... | 91 |
| 20. | Prof. Dr. T. Klingebiel | 95 |
| 21. | Prof. Dr. H.-J. Kolb..... | 101 |
| 22. | PD Dr. D. Krämer | 105 |
| 23. | PD Dr. W. Krüger | 108 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 24. | Prof. Dr. K. Lutz | 112 |
| 25. | J. Manz | 114 |
| 26. | Dr. Dr. C. Müller | 117 |
| 27. | Prof. Dr. A. Neubauer | 121 |
| 28. | Prof. Dr. D. Niederwieser | 125 |
| 29. | Prof. Dr. C. Peschel, Dr. H. Menzel, Dr. U. Keller | 135 |
| 30. | Dr. F. J. Oldiges, R. Pfeifer | 140 |
| 31. | Prof. Dr. M. Schleuning | 142 |
| 32. | Dr. N. Schlottmann, Dr. M. Brenske, Dr. K. Schorn | 144 |
| 33. | Dr. C. Schmid | 150 |
| 34. | Dr. Dr. A. Schmidt, C. Rutt | 156 |
| 35. | Prof. Dr. H. Schrezenmeir | 160 |
| 36. | PD Dr. R. Schwerdtfeger | 166 |
| 37. | Dr. J. Seidel | 175 |
| 38. | Dr. M. Stelljes, Prof. Dr. J. Kienast | 178 |
| 39. | A. Waldmann | 181 |
| 40. | Prof. Dr. A. R. Zander | 183 |

1. Prof. Dr. R. Arnold

Organisation:

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité Berlin

Stellungnahme: Prof. Dr. R. Arnold Seite 1 von 3



ENGEGANGEN 14. Juli 2006

Charité | Campus Virchow-Klinikum | 13344 Berlin

Medizinische Klinik m. S.
Hämatologie und Onkologie
Direktor Prof. Dr. med. B. Dörken

Einschreiben

Herrn
Prof. Dr. med. T. Sawicki
Institutsleiter
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Abt. Knochenmarktransplantation
Leiterin: Prof. Dr. med. Renate Arnold
Prof. Arnold/Dr
Tel. 030 / 450 55 33 02
Fax 030 / 450 55 39 25
renate.arnold@charite.de
www.charite.de/ivimed/index.htm
Datum 11.07.2006

Nichtmyeloablative Stammzelltransplantation (NST) bei ALL

Antwort auf den Vorbericht des IQWiG

Thema: Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie und Akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen (Stand: 22.06.2006)

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

unsere Publikation: Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease (2002)

Autoren: R Arnold, G Massenkeil, M Bornhäuser, G Ehninger, DW Beelen, AA Fauser, U Hegenbart, B Hertenstein, AD Ho, W Knauf, HJ Kolb, K Kolbe, HG Sayer, R Schwerdtfeger, H Wandt, D Hoelzer

wurden von Ihnen im IQWiG Bericht zitiert, aber nur die refraktären ALL Patienten wurden in Ihre Auswertung aufgenommen. Die Frage der Wirksamkeit der NST wurde aufgrund fehlender Chemotherapiekontrollen als unbeantwortet beurteilt. Zur Beurteilung der publizierten 22 Patienten nach NST möchte ich anführen, dass diese Patienten in den GMALL Studien chemotherapiert wurden und entsprechend der Risikostratifikation der Studie transplantiert wurden. Ich bitte, die Chemotherapiedaten als Kontrolle heranzuziehen.

Unsere Berliner Transplantationsdaten umfassen jetzt insgesamt 10 Patienten, die primär nach reduzierter Konditionierung stammzelltransplantiert wurden. Einer dieser 10 Patienten war in der obigen zitierten Arbeit bereits publiziert (Patient Nr. 1=Nr. 4 der Publikation). Von unseren 10 Patienten waren vor NST 6 Patienten in Remission ihrer Erkrankung, 5/6 Patienten waren in 1. CR und gehörten der Höchstisikogruppe (Philadelphia-chromosom positiv) oder der Hochrisikogruppe der GMALL Studie an (prä T-ALL, B-Vorläufer ALL mit Leukozyten > 30.000/µl bei Diagnosedstellung und/oder verzögertem Ansprechen auf Chemotherapie, komplex aberranten Karyotyp). 4 Patienten wurden im Rezidiv transplantiert (n=3) oder waren primär refraktär (n=1).

In dieser oben beschriebenen Patientengruppe sind die Chemotherapieergebnisse unbefriedigend, sodass diese Patienten Transplantationskandidaten sind. 3/10 Patienten hatten einen Geschwisterspender, 7/10 einen Fremdspender. Alle Patienten hatten Kontraindikationen gegen eine Standardkonditionierung mit 12 Gy Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie entsprechend dem GMALL Protokoll. Alle 10 Patienten wurden einheitlich konditioniert und erhielten Fludarabin 180 mg/m², Busulfan 8 mg/kg, ATG 40 mg/kg (RIC). Die GvHD-Prophylaxe bestand aus Sandimmun (n=4), bzw. CSA/MMF (n=6).

Stellungnahme: Prof. Dr. R. Arnold Seite 2 von 3

- 2 -

Indikationen für die NST waren therapeutische Bestrahlung des Mediastinums oder Schädels, Pilzinfektionen, Kardiomyopathie, Lebertoxizität durch die vorausgegangenen Chemotherapie, Neurotoxizität. In dieser "Höchstisikogruppe" leben 6/10 Patienten zwischen 13 Monaten und 78 Monaten nach Transplantation. 4/10 Patienten sind verstorben, 2/4 Patienten am Rezidiv der ALL, 2/10 Patienten an akuter bzw. chronischer GvHD. Wenn es sich auch um eine kleine Fallzahl handelt, sind diese Ergebnisse der NST vergleichbar mit den Ergebnissen der Standardkonditionierung, wobei aber klar ist, dass diese Patienten nie hätten mit Standardkonditionierung und allogener Stammzelltransplantation behandelt werden können.

In der Anlage übersende ich Ihnen die beschriebenen ALL-Transplantationen nach reduzierter Konditionierung als Tabelle. Ich bitte Sie, Ihre Stellungnahme zur NST zu revidieren und die Konditionierung mit reduzierter Intensität als akzeptierte Therapie der ALL bei Patienten mit Kontraindikationen gegen 12 Gy TBI und Chemotherapie anzuerkennen.

In Erwartung Ihrer Antwort verbleibe ich

mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. Renate Arnold

Stellungnahme: Prof. Dr. R. Arnold Seite 3 von 3

3

Nichtmyeloablative Stammzelltransplantation (NST) / Reduzierte Intensität der Konditionierung (RIC) bei ALL
Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum

| Patient | Alter/Geschl. | Diagnose | Status vor NST | Indikation f. NST | Spender | Überleben | Todesursache |
|---------|---------------|------------|-------------------------------|---|---------------------------|--|-----------------|
| 1 | 30/M | T-ALL | 2. Rezidiv (extramedullär) | 40 Gy Mediastinal- bestrahlung | HLA-ident. Geschwister | d+398 | Leukämie |
| 2 | 19/M | Ph+ | 1. Rezidiv | Pilzneumonie | fremd | > 78 Monate, CCR | |
| 3 | 29/M | Ph+ | 1. CR | Neurotox (Koma), Pilzneumonie | HLA-ident Geschwister | > 72 Monate, CCR | |
| 4 | 38/M | Ph+ | primär refraktär | Pilzneumonie | fremd | d+106 | akute GvHD |
| 5 | 35/M | prä T-ALL | 1. CR | Pilzneumonie | fremd | 19 Monate | chronische GvHD |
| 6 | 24/M | c-ALL | 3. CR | Kardiomyopathie | fremd | > 31 Monate, nach Retranspl. wg. Rezidiv | |
| 7 | 48/M | c-ALL | HR, 1. CR | Neurotox (Parkinsonoid, Hypophysen- insuff.) | fremd | > 23 Monate, CCR | |
| 8 | 48/M | B-ALL | HR, 1. CR | Pilzneumonie | HLA-ident Geschwister | > 21 Monate, CCR | |
| 9 | 36/M | Ph+ | 1. Rezidiv | Lebertoxizität | fremd | d+369 | Leukämie |
| 10 | 46/F | sek. c-ALL | HR, 1. CR | 60 Gy Schädel- bestrahlung, Pilzneumonie | fremd | > 13 Monate, CCR | |

Berlin, den 11.07.2006


Prof. Dr. med. Renate Arnold

2. PD Dr. R. C. Bargou

Organisation:

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg

Stellungnahme: PD Dr. R. C. Bargou Seite 1 von 3

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Medizinische Klinik und Poliklinik II

Direktor: Prof. Dr. H. Einsele



Medizinische Klinik und Poliklinik II · Klinikstr. 6-8 · 97070 Würzburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburgerstr. 27

51105 Köln

Würzburg, 21.07.2006

Stellungnahme zum IQWiG- Vorbericht N05/03-A "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen" vom 30.06.2006

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

das IQWiG hat am 30.06.06 den Vorbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ (vorläufige Nutzbewertung) im Internet veröffentlicht.

Obwohl eine sehr inklusive Literaturrecherche stattfand, fallen bei der Durchsicht einige wesentliche Probleme in der Auswahl der für die Erstellung des Vorberichtes zugrunde gelegten Studien auf. Außerdem ist die Interpretation vieler publizierter Studien aus unserer Sicht in vieler Hinsicht unzureichend.

Zum einen negiert dieser Vorbericht die Heterogenität der akuten lymphatischen und akuten myeloischen Leukämie. Untersuchungen der letzten 5 bis 10 Jahre vieler nationaler und internationaler Studiengruppen zu Risikogruppen werden nicht berücksichtigt. In diesen Arbeiten ist es gelungen und mehrfach bestätigt worden, dass aufgrund von Risikofaktoren Subgruppen der Leukämie identifiziert werden können, welche sich entscheidend in der Prognose unterscheiden. Vor allem hat das Vorliegen einer Subgruppe entscheidende Bedeutung für den Verlauf der entsprechenden Form der akuten Leukämie nach konventioneller Chemotherapie, aber auch nach Stammzelltransplantation. Diese Risikostratifikation war im Berichtsplan gefordert worden, ist aber im Vorbericht nicht mehr enthalten.

Stellungnahme: PD Dr. R. C. Bargou Seite 2 von 3

Medizinische Poliklinik



Im Vorbericht wurde festgehalten, dass refraktäre Erkrankungen unter konventioneller Chemotherapie eine infauste Prognose haben und daher wurden für diese spezielle Situation dann auch Fallserien in der Beurteilung berücksichtigt. Diese Fallserien ließen das IQWiG zu dem Ergebnis kommen, dass für refraktäre Erkrankungen eine allogene Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender tatsächlich einen Überlebensvorteil im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie bietet. Ähnliche Überlegungen und Auswertungen hätten aber auch zu anderen Formen der akuten lymphatischen und akuten myeloischen Leukämie angestellt werden müssen, so sind z. B. bei der AML Formen mit komplexem Karyotyp oder solche mit Verlusten des FLT3-Wildtyps oder bei der ALL der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms oder der Nachweis signifikanter minimaler Resterkrankung mit einer ebenfalls infausten Prognose unter konventioneller Chemotherapie assoziiert. Daher hätten zumindest in diesen Fällen verfügbare Fallserien zum Vergleich der Transplantation vom unverwandten Spender gegenüber der konventionellen Therapie ebenfalls Berücksichtigung finden müssen. Darüber hinaus liegen auch Übersichtsartikel von internationalen Experten in hochrangigen Journalen vor, welche klare Empfehlungen für die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation vom verwandten und unverwandten Spender bei diesen Indikationen aussprechen (Slovak ML et al. Blood 2000) und Cornelissen JJ et al. Blood 2001), die im Vorbericht nicht gefordert sind.

Ein weiteres Problem des Vorberichtes besteht darin, dass grundsätzlich zur Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender nur die konventionelle Chemotherapie als Vergleichsintervention berücksichtigt wird. Da aber aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der konventionellen Chemotherapie bei verschiedenen Subgruppen der AML und ALL auch aus ethischen Gründen diese Behandlung den Patienten aufgrund der deutlich besseren Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation vom verwandten Spender nicht mehr angeboten werden kann, muss hier die allogene Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender mit der vom verwandten Spender verglichen werden. Diese indirekten Vergleiche werden im Berichtsplan angeführt, im Vorbericht aber nicht bearbeitet.

Die Beschränkung auf den Vergleich zwischen Transplantation vom unverwandten Spender und der konventionellen Chemotherapie hat leider dazu geführt, dass eine Fülle von in hochrangigsten Journalen publizierte und international weit beachtete Studien als nicht relevant eingestuft und bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Dies ist so nicht akzeptabel und stellt auch die Behandlungsrealität national und international nicht dar.

Stellungnahme: PD Dr. R. C. Bargou Seite 3 von 3

Medizinische Poliklinik



Bei der Bearbeitung der Frage der Manipulation von Stammzellen (T-Zell-Depletion) wurde ebenfalls von einer falschen Voraussetzung ausgegangen. Hier wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, welche die T-Zell-Depletion im Bereich der Stammzelltransplantation vom verwandten HLA-identischen Spender prüften. Dies entspricht nicht der gängigen Praxis der Transplantationszentren und auch nicht der derzeitigen DRG-Einteilung der allogenen Stammzelltransplantation. Die T-Zell-Depletion wird überwiegend eingesetzt, um Stammzelltransplantationen vom nicht HLA-identischen Familien- oder Fremdspender zu ermöglichen, da durch die Manipulation des Transplantates eine Übertragung der Stammzellen ohne extrem hohes GvHD-Risiko erst möglich wird. Aufgrund der Beschränkung der Bewertung auf die allogene Stammzelltransplantation vom verwandten HLA-identischen Spender wurden alle relevanten Studien in diesem Bereich nicht berücksichtigt und haben dazu geführt, dass entscheidende Publikationen wie die von Rocha et al. zur Nabelschnurbluttransplantation oder eine aktuelle Analyse der EBMT zur haploidenten Stammzelltransplantation keine Beachtung fanden.

Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass trotz der Darstellung im Vorbericht keine Kontaktaufnahme zu den national und international führenden Studiengruppen zur ALL (Prof. Hoelzer) und zur AML (Prof. Ehninger, Prof. Niederwieser, Prof. Hiddemann, Prof. Döhner) stattfand.

Auch hätten zumindest alle deutschsprachigen Experten aus dem Ausland, v.a. Schweiz und Österreich, zu dem Vorbericht gehört und deren Stellungnahmen in den Vorbericht eingearbeitet werden müssen.

Mit freundlichen Grüßen

Priv. Doz. Dr. med. Ralf C. Bargou

3. Prof. Dr. W. Beelen

Organisation:

Klinik für Knochenmarktransplantation, Universitätsklinikum Essen

Stellungnahme: Prof. Dr. W. Beelen Seite 1 von 4

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG
„Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische
Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen
[N05/03-A]

Der im Vorbericht des IQWiG vom 22.06.2006 dargestellten vorläufigen Nutzenbewertung der allogenen Stammzelltransplantation (SZT) mit nicht verwandten Spendern bei der Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML) beim Erwachsenen ist aus grundsätzlichen Gesichtspunkten zu widersprechen, da sie weder dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand entspricht, noch die klinische Versorgungsrealität berücksichtigt.

Zunächst drängt sich die Frage auf, warum der Prüfauftrag nicht auch die allogene SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern sowie die allogene SZT mit nicht verwandten Spendern im Kindesalter umfasst. Da die biologischen Grundprinzipien der Histokompatibilität und ihre klinischen Auswirkungen im Kontext der allogenen SZT (zumindest weitestgehend) Alters-unabhängig sind, ist eine Grenzziehung zwischen Kindes- und Erwachsenenalter willkürlich und wissenschaftlich unhaltbar. Sofern die potentiellen Auswirkungen dieser Nutzenbewertung ausschließlich erwachsene Patienten zukünftig treffen sollen, muss also geklärt werden, ob beispielsweise adoleszente Patienten Erwachsene im Sinne dieser Nutzenbewertung sind oder dem Kindesalter zuzurechnen sind.

Bezüglich der allogenen SZT mit nicht verwandten Spendern sind die potentiellen Auswirkungen der vorläufigen Nutzenbewertung des IQWiG noch wesentlich prekärer. Aufgrund der Tatsache, dass die allogene SZT mit Geschwisterspendern nicht Gegenstand dieses Prüfauftrages war, ist abzuleiten, dass ihr Nutzen im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie aufgrund der Ergebnisse mehrerer prospektiver Studien, die eine „genetische Randomisation“ von Patienten mit hohem Rezidivrisiko in der 1. Vollremission der ALL und AML verwendeten, als gesichert bewertet wird. Es kann ferner als erwiesen gelten, dass eine allogene SZT mit einem HLA-identischen Geschwisterspender auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien der ALL und AML die wirksamste antileukämische und die meist einzige verbleibende kurative Therapieoption ist, auch wenn der formale wissenschaftliche Nachweis ihres Nutzens nicht auf prospektiven randomisierten Studien beruht. Die Tatsache, dass derartige Studien nicht durchgeführt wurden, kann nicht als Argument gegen den Nutzen der allogenen SZT in fortgeschrittenen Krankheitsstadien der ALL und AML verwendet werden, da die evidente Überlegenheit der allogenen SZT im Vergleich zur konventionellen Chemo-

Stellungnahme: Prof. Dr. W. Beelen Seite 2 von 4

D.W. Beelen: Stellungnahme zum Vorbericht Auftrag-Nr. N05/03-A

therapie ein vergleichendes Studiendesign verbietet. Wenn also akzeptiert wird, dass die allogene SZT mit einem HLA-identischen Geschwisterspender bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko in der 1. Vollremission der ALL und AML sowie bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien die wirksamste antileukämische Therapieform darstellt (was folgerichtig auch nicht Gegenstand des Prüfauftrages an das IQWiG sein konnte), bleibt die entscheidende Frage, ob sich die Ergebnisse der allogenen SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern von denen mit nicht verwandten Spendern bei erwachsenen Patienten mit ALL und AML unterscheiden und, sofern ja, ob die Transplantationsergebnisse mit HLA-identischen Geschwisterspendern besser sind als mit nicht verwandten Spendern. Diese Frage wird jedoch nicht in einem prospektiven randomisierten Studiendesign untersucht werden können, da 1. der Nachweis der Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwisterspenders einer Randomisation aus Gründen der Akzeptanz entgegenstehen würde, 2. die Studienarme nicht balanciert wären, weil Patienten ohne Geschwister nur einem Studienarm zugeordnet werden könnten und auch die Anzahl von Patienten mit nicht verwandten Spendern wesentlich höher wäre, sowie 3. die wissenschaftliche Fragestellung inadäquat ist, weil sie der klinischen Realität nicht Rechnung tragen würde. Somit müssen für diese Frage andere wissenschaftliche Methoden des Erkenntnisgewinnes herangezogen werden als sie z. B. für die vergleichende Prüfung von Arzneimitteln Anwendung finden können. Für diese Frage bietet sich ebenfalls das Instrument der „genetischen Randomisation“ an, da die Verfügbarkeit eines geeigneten verwandten oder nicht verwandten Spenders als stochastisches und von Patienten- sowie Krankheitscharakteristika unabhängiges Ereignis aufzufassen ist. Bereits seit längerem wird in den großen nationalen Studien zur Primärtherapie der ALL und AML bei erwachsenen Hochrisikopatienten das Konzept einer „genetischen Randomisation“ im Sinne der Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwisterspenders oder eines nicht verwandten Spenders praktiziert, so dass entsprechende Vergleiche zwischen den Ergebnissen der allogenen SZT mit HLA-identischen Geschwisterspendern und mit nicht verwandten Spendern bald vorliegen werden und bei der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden können.

Unsere eigenen sehr umfangreichen Erfahrungen belegen zweifelsfrei, dass die relevanten klinischen Endpunkte der allogenen SZT bei Patienten mit leukämischen Erkrankungen nicht davon beeinflusst werden, ob das Stammzelltransplantat von einem HLA-identischen Geschwisterspender oder einem gewebekompatiblen nicht verwandten Spender gewonnen wird. Eine entsprechende publizierte Analyse, die insgesamt 325 konsekutive Patienten umfasste, ergab als wesentliche signifikante Einflussgrößen des Gesamtüberlebens nach

Seite 2 von 4

Stellungnahme: Prof. Dr. W. Beelen Seite 3 von 4

D.W. Beelen: Stellungnahme zum Vorbericht Auftrag-Nr. N05/03-A

allogener SZT das Stadium der leukämischen Erkrankung und das Patientenalter, während die Art des Spenders keinen Einfluss auf das Transplantationsergebnis hatte [1]. In einer aktuellen Analyse bei 215 konsekutiven älteren Patienten (> 50 Jahre) mit malignen hämatologischen Erkrankungen war ebenfalls kein nachteiliger Einfluss einer allogenen SZT mit gewebekompatiblen nicht verwandten Spendern auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu HLA-identischen Geschwisterspendern feststellbar [2].

Würde die Nutzenbewertung des Vorberichtes die zukünftige Versorgungsrealität bei erwachsenen Patienten mit ALL und AML bestimmen, wäre die Konsequenz, dass Hochrisikopatienten mit einem gewebekompatiblen nicht verwandten Spender in der Primärtherapie ausschließlich konventionell chemotherapeutisch behandelt werden können und in gewisser Abhängigkeit von biologischen Krankheitscharakteristika einen leukämischen Rückfall mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 70% - 100% erleiden würden. Nach einem Krankheitsrückfall wäre nur bei ca. 30% - 40% der Patienten durch eine erneute Chemotherapie eine kontrollierte Krankheitssituation zu erreichen, in der dann eine allogene SZT mit einem nicht verwandten Spender mit einer kurativen Erfolgsaussicht von ca. 20% - 25% durchgeführt werden könnte. Der überwiegende Anteil der Patienten würde jedoch einer allogenen SZT nicht mehr zugeführt werden können, weil er bereits vorher im Gefolge der Rezidivchemotherapie, ihrer Komplikationen oder Leukämie-assoziiert versterben würde. Für die Gesamtheit der Patienten nach einem Krankheitsrückfall (nämlich diejenigen, die noch einer allogenen SZT zugeführt werden können und diejenigen, die vorher versterben oder keinen Transplantations-fähigen Zustand erreichen) würde sich die Heilungschance, die in der 1. Vollremission der ALL und AML ca. 35% - 55% nach einer allogenen SZT mit einem nicht verwandten Spender beträgt, auf ca. 5% - 10% reduzieren. Aus der Sicht des klinisch tätigen Arztes ist daher das im Vorbericht dargestellte Fazit bezüglich der Nutzenbewertung der allogenen SZT mit einem nicht verwandten Spender nicht nachvollziehbar und wissenschaftlich fragwürdig, zumal weder die verfügbaren Daten der international hochangesehenen Deutschen Studiengruppen, noch die Expertisen ausgewiesener nationaler Fachgremien in angemessener Weise berücksichtigt wurden. Hier wird offenkundig unter dem Deckmantel der „evidence based medicine“ der Versuch unternommen, schicksalhaft lebensbedrohlich erkrankten erwachsenen Patienten, die über keinen HLA-identischen Geschwisterspender verfügen, von einer erwiesenermaßen hochwirksamen Therapieoption in einer Krankheitssituation auszuschließen, welche die größtmögliche Heilungsaussicht bietet. Es bleibt zu hoffen, dass die Art des Spenders (HLA-identischer Geschwisterspender vs. Gewebekompatibler nicht verwandter Spender), die – wenn überhaupt – nur einen marginalen

Seite 3 von 4

Stellungnahme: Prof. Dr. W. Beelen Seite 4 von 4

D.W. Beelen: Stellungnahme zum Vorbericht Auftrag-Nr. N05/03-A

Einfluss auf das Transplantationsergebnis hat, in dem abschließenden Bericht der Nutzenbewertung einer allogenen SZT bei Hochrisikopatienten in der 1. Vollremission der ALL und AML durch das IQWiG gemäß dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand berücksichtigt wird. Ferner bedarf es der Klärung, warum der Prüfauftrag sich ausschließlich auf erwachsene und nicht auch auf pädiatrische Patienten mit ALL und AML bezieht und in welchem Lebensalter die Grenzziehung zwischen Kindes- und Erwachsenenalter erfolgen soll.

Literatur

- [1] Ottinger HD, Ferencik S, Beelen DW, Lindemann M, Peceny R, Elmaagacli AH et al. Hematopoietic stem cell transplantation: contrasting the outcome of transplantations from HLA-identical siblings, partially HLA-mismatched related donors, and HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2003; 102 (3):1131-1137
- [2] Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenchel R, Steckel NK, Koldehoff M, Beelen DW: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in elderly patients. *Clin Transplant* 2006; 20 (1):127-131

4. Prof. Dr. C. Bokemeyer

Organisation:

II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Bokemeyer Seite 1 von 1

Von: Prof. Bokemeyer [c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de]
Gesendet: Freitag, 21. Juli 2006 18:00
An: Freund,dgho; n05-03a@iqwig.de
Betreff: Bericht zur Stammzelltransplantation

Sehr geehrter Herr Prof Sawicki,

zum Bericht des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen „akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ möchte ich Sie um Einleitung eines formalen Hearingverfahrens bitten. In der gegebenen Form kann der Bericht so sicher nicht als abschliessend aussagekräftig angesehen werden.

Die allogene Stammzelltransplantation ein Eingriff mit hohen Risiken, der bei Patienten durchgeführt wird, die mit konventioneller Chemotherapie fast keine oder nur sehr begrenzte Heilungschancen haben. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit, randomisierte Studien durchzuführen in den meisten Fällen nicht akzeptabel.

Unklar ist z.B. die Selektion der Prüfinderventionen bei ALL und AML: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender versus Chemotherapie. Der Vergleich mit verwandtem Spender wird nicht gefragt. Dabei wäre es wichtig festzustellen ob, die Fremdspendertransplantation als neue Therapie der Familienspendertransplantation, die als Indikation vermutlich akzeptabel ist, gleichwertig ist. Hierzu gibt es Daten z. B. aus der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Zander hier am UKE (Referenz 176 in Ihrer Bibliographie).

Eine weitere relevante Studie ist jene von Oyekunle [„Allogeneic stem cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up“, Bone Marrow Transplantation 2006 (37), 45-50] die über 44 Patienten mit refraktärer akuter Leukämie berichtet, davon 25 bei unverwandten Spendern. Natürlich gibt es keine Kontrollgruppe. Das overall survival und das progression free survival nach 5 Jahren liegen bei 28 bzw. 26%.

Ich stimme der Eiseinhätzung unserer Kollegen von der DAG-KBT zu, dass eingedenk der Datenlage folgendes unternommen werden sollte:

Einbeziehung aller relevanten Referenzen

Überprüfung der Ausschlusskriterien

Eingabe der noch nicht veröffentlichten Daten (Chemotherapie versus Fremdspendertransplantation) der multizentrischen deutschen Studien.

Der Bericht zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen „akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen“ sollte zum Anlass genommen werden, alle verfügbaren Daten zusammenzutragen, um die Wertigkeit der allogenen Transplantation (Familien- und Fremdspender) in der Behandlung akuter Leukämien zu bestimmen.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer
Direktor der II Med Klinik
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

5. Prof. Dr. M. Bornhäuser

Organisation:

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden

Stellungnahme: Prof. Dr. M. Bornhäuser Seite 1 von 5

Stellungnahme zum Vorbericht: Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen
Auftrag: N05/03-A

Stellungnehmender:

Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser
Med. Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Carl Gustav
Fetscherstrasse 74
01307 Dresden
Tel.: 0351 458 4190
e-mail: martin.bornhaeuser@uniklinikum-dresden.de

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Es erscheint überraschend, dass zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation von einem unverwandten Spender lediglich eine Publikation herangezogen wurde, die trotz Erfüllen der Einschlusskriterien nur in einer Zeitschrift mit intermediärem Impact-Faktor veröffentlicht wurde (Hallbook et al., 2002). Dies weist darauf hin, dass diese Arbeit im Rahmen des Peer-Review als nur bedingt relevant eingestuft wurde.

Da eine prospektiv randomisierte Studie in diesem Bereich nicht machbar erscheint, muss man sich auf vergleichende Arbeiten beziehen. Hier existieren hochrangig publizierte Arbeiten, die eindeutig zeigen, dass die Transplantation von einem HLA kompatiblen unverwandten Spender ähnliche Ergebnisse erbringt, wie die Transplantation von einem verwandten Spender (Kiehl et al., 2004; Stelljes et al., 2005). Demnach kann unter den aktuellen Gegebenheiten bei hochauflösender HLA-Typisierung kein Unterschied zwischen verwandtem unverwandtem Spender mehr gemacht werden. Eine entsprechende Stellungnahme der amerikanischen Gesellschaft für Knochenmarktransplantation liegt als Anlage (Originalpublikation) bei (Anasetti et al., 2006).

2. Anmerkungen zur Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Bei der Beurteilung des Stellenwertes der Transplantation von einem unverwandten Spender bei AML und ALL muss konstatiert werden, dass für diese Fragestellung allein aus praktischen Erwägungen keine prospektiv randomisierten Studien zur Verfügung stehen können. Die Verwendung von unverwandten Spendern ist vor mehreren Jahren in einigen Studiengruppen bei Patienten mit Hochrisiko-AML eingeführt worden. Ebenfalls wird diese Therapie bei Hochrisikopatienten im Rahmen der GMALL Studie von Herrn Hölzer bei Hochrisikopatienten mit ALL überprüft. Hierbei erfolgt aber keine genetische Randomisation, da die Ergebnisse mit konventioneller Chemotherapie bei Hochrisikopatienten bekanntermaßen als unbefriedigend eingeschätzt werden. Entsprechend kann auch keine ‚Donor‘ versus ‚no-donor‘ Analyse durchgeführt werden, da für alle Patienten aus ethischen Gründen ein Fremdspender gesucht wird. Die Arbeitsgruppe von Claudio Anasetti fordert geradezu für jeden Patienten mit Hochrisiko-AML die Identifikation eines unverwandten Spenders innerhalb von 2 Monaten. (Anasetti et al., 2006)

Demnach kann man sich in dieser Fragestellung nur auf vergleichende Untersuchungen zwischen der Transplantation von einem Geschwisterspender bzw. konventioneller Chemotherapie beziehen, die die Fremdspendertransplantation stratifiziert nach biologischem Risiko den Patienten mit Hochrisiko-Karyotyp zuordnen. Die Beurteilung der Transplantation von einem unverwandten Spender muss sich demnach v.a. auf die

Stellungnahme: Prof. Dr. M. Bornhäuser Seite 2 von 5

Erfahrungen mit der allogenen Transplantation von einem verwandten Spender beziehen und dann spezifisch die Frage stellen, warum ein unverwandter Spender bei gleichem Erkrankungsstadium ein signifikant schlechteres Outcome erwarten lassen sollte. Alle aktuellen Veröffentlichungen sprechen gegen diese Annahme.

Leider sind solche Studien aus deutschen Gruppen noch nicht in größerer Zahl als Originalpublikation verfügbar, dennoch möchten wir Ihnen einige Originaldaten aus der multizentrischen AML-SHG96 Studie zur Diskussion vorstellen.

a) Von 1996-2003 wurden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Gerhard Ehninger insgesamt 999 Patienten < 60 Jahre mit de novo AML und AML aus MDS in eine prospektiv stratifizierte multizentrische Studie eingeschlossen (Schaich et al., 2001). Die Therapieintensivierung erfolgte hierbei gemäß zytogenetischem Risiko, so dass bei Vorliegen eines komplex aberranten bzw. Hochrisiko-Karyotyps eine Fremdspendersuche eingeleitet wurde, mit der Maßgabe, in erster Remission eine allogene Stammzelltransplantation auch von einem unverwandten Spender durchzuführen. Vergleicht man die Patienten mit Hochrisikokaryotyp bei denen die Induktionstherapie nach Protokoll durchgeführt wurde (n= 129) hinsichtlich des Stellenwertes verschiedener Postremissionsstrategien, so zeigt sich in der LogRank Analyse eine deutliche Überlegenheit der allogenen Blutstammzelltransplantation gegenüber der Chemotherapie (Abbildung 1). Sowohl die Transplantation von einem unverwandten Spender, als auch die mit verwandtem Spender erbrachten nach einem medianen Follow-up von über 5 Jahren ein hochsignifikant besseres Gesamtüberleben ($p < 0.001$) als die Chemotherapie.

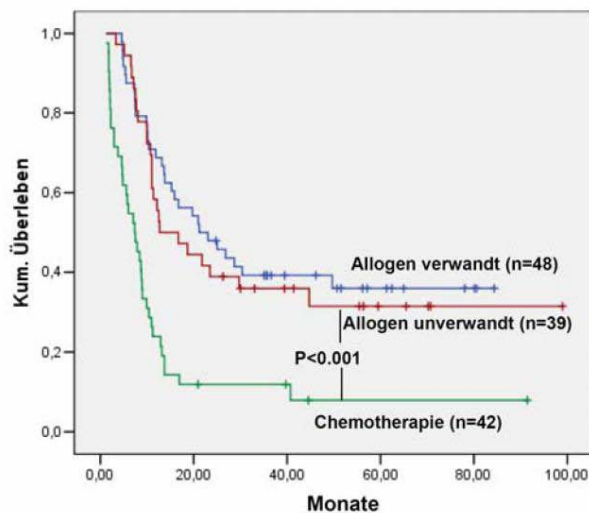


Abbildung 1. Gesamtüberleben bei AML mit Hochrisikozytogenetik.

Mit einem Follow-up von > 5 Jahren zeigt sich ein hochsignifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Patienten bei denen eine Transplantation von einem verwandten bzw. unverwandten Spender durchgeführt werden konnte.

Diese Daten sind noch nicht als Publikation verfügbar, werden jedoch gerade zur Veröffentlichung vorbereitet. Der prospektive Charakter der Studie unterstreicht die Effizienz der Transplantation von einem unverwandten Spender bei AML mit Hochrisikoerkrankung. Aus methodischen Gründen liegen solche Befunde selbstverständlich für Patienten mit Standard-oder Niedrigrisiko nicht vor. Da jedoch ähnliche Befunde aus verschiedenen nationalen und internationalen Studiengruppen berichtet werden, kann von einem Evidenzlevel II bzw. Empfehlungsgrad A bis B ausgegangen werden.

Stellungnahme: Prof. Dr. M. Bornhäuser Seite 3 von 5

b) Eine retrospektive Studie aus der kooperativen Transplantationsstudien­gruppe (Schetelig et al. Manuskript in Vorbereitung) hat an einer sehr großen Fallzahl untersucht, inwieweit auch Patienten mit akuter Leukämie > 50 Jahre von einer Transplantation von einem hochauflösend HLA-typisierten (mindestens 9/10 Allelen identisch) unverwandten Spender profitieren. Insgesamt konnten 410 Patienten mit AML > 50 Jahre ausgewertet werden, die in den Jahren 1995-2004 in 8 deutschen Transplantationszentren behandelt worden sind. Wie bereits oben für die ALL gezeigt, ergaben sich keine Unterschiede für das ereignisfreie Überleben in Abhängigkeit von der Verwendung eines HLA-gematchten unverwandten bzw. verwandten Spenders. Selbstverständlich war der Verlauf bei Verwendung von nicht-HLA kompatiblen Spendern ungünstiger.

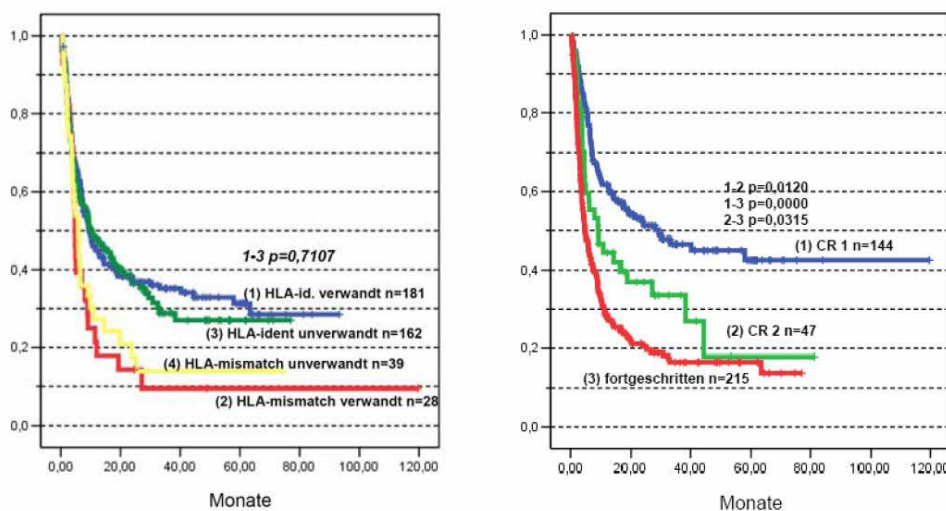


Abbildung 2: Ereignisfreies Überleben nach Transplantation bei Patienten > 50 Jahre mit AML.

Die Unterscheidung in verwandten bzw. unverwandten Spender hat keinen Einfluß auf das ereignisfreie Überleben nach Transplantation. Hauptrisikofaktor ist das Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation. CR= komplette Remission.

In einer multivariaten Cox Regressionsanalyse konnten das Stadium der AML bei Transplantation sowie die Zytogenetik als prognostisch relevante Faktoren herausgearbeitet werden. Der Verwandtschaftsgrad des Spenders war kein unabhängiger Risikofaktor für Patienten mit Hochrisiko-AML > 50 Jahre.

Trotz ihres retrospektiven Charakters weist auch diese Untersuchung nochmals darauf hin, dass bei Berücksichtigung entsprechender Auswahlkriterien, die Ergebnisse der unverwandten Transplantation mit denen nach Familienspendertransplantation zu vergleichen sind. Diese Befunde konnten zwar nicht in den Vorbericht einbezogen werden, sind jedoch auf der Homepage der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT) für Mitglieder der Arbeitsgruppe seit Anfang 2006 verfügbar. Wie bereits erwähnt, ist eine Veröffentlichung in den kommenden Monaten geplant.

3. Bemerkungen zur projektspezifischen Methodik

Insgesamt muss kritisch angemerkt werden, dass offensichtlich die im Berichtsplan festgelegte Methodik zur Beantwortung der Frage nach der Effizienz der Transplantation von einem unverwandten Spender als unzureichend betrachtet werden muss. Dies hätte bereits bei der Zahl der ausgeschlossenen Originalpublikationen zu diesem Themenpunkt auffallen müssen. Lediglich eine Arbeit, 2002 in einem Journal mit mittlerem Impact-Faktor veröffentlicht, wurde ausgewählt während hochrangige Arbeiten aus den Zeitschriften

Stellungnahme: Prof. Dr. M. Bornhäuser Seite 4 von 5

‚Blood‘ und ‚Journal of Clinical Oncology‘ ausgeschlossen wurden. Demnach scheint die Methodik des Berichtsplans nicht mit den Kriterien für hochrangige Veröffentlichungen in Fachjournalen überein zu stimmen, eine Tatsache, die nur schwer zu interpretieren ist.

Dies zeigt die offensichtlich fehlende Beratung durch Experten während der Erstellung des Vorberichtes. Den meisten Hämatologen ist bekannt, dass es sich bei der Arbeit von Hallhook um eine Analyse einer im Vergleich zur deutschen GMALL Studie äußerst kleinen Studiengruppe handelt. Anders als in der ausgewählten Veröffentlichung, wird die Transplantation von einem unverwandten Spender bei Hochrisiko-ALL seit mehreren Jahren an großen Patientenzahlen prospektiv geprüft. Die größten Studiengruppen haben ihre Ergebnisse jedoch noch nicht endgültig publiziert, so dass die Antworten auf diese Fragen auch erst in 2-3 Jahren zu erwarten sind. Ähnliches gilt auch für mehrere nationale und internationale multizentrische AML-Studiengruppen (s.o.). Dennoch erscheint allein die Diskrepanz zwischen den in der EBMT registrierten 4000 Transplantationen von einem unverwandten Spender bei akuten Leukämien und den für die Analyse ausgewählten 19 Fällen als äußerst bedenklich.

Spätestens an dieser Stelle hätte auffallen müssen, dass die Allokation zu einer Transplantation von einem unverwandten Spender nur schwer in einer prospektiv randomisierten Studie geprüft werden kann, sondern dass diese Behandlung seit mehr als 10 Jahren bei Patienten mit Hochrisikoleukämien, bei denen die konventionelle Therapie eine geringe Heilungschance bietet bzw. bei denen ein Rezidiv aufgetreten ist, erfolgreich durchgeführt wird. Die angehängte Originalpublikation zeigt eindeutig, dass dieses Verfahren in Übereinstimmung mit internationalen Gepflogenheiten steht. Entsprechend kann für die allogene Transplantation bei Hochrisikoleukämien konstatiert werden, dass die Überlebenschance eindeutig verbessert wird und sich in den vergangenen Jahren kein Überlebensunterschied zwischen Transplantationen von einem verwandten und unverwandten Spender bei gleichem Krankheitsstadium festmachen lässt.

Alternativ sollten die Verfasser des Berichts bzw. die entsprechenden Expertengremien sich fragen, wie bei einem Patienten mit Hochrisiko-AML/ALL und einer Überlebenschance von 10 % die Frage einer unverwandten Transplantation prospektiv randomisiert geprüft werden sollte. Man würde sicher von kaum einem Patienten ein Einverständnis für die Behandlung im Kontrollarm erhalten.

Literatur

Anasetti,C., Perkins,J., Nieder,M.L., and Field,T. (2006). Are matched unrelated donor transplants justified for AML in CR1? *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 19, 321-328.

Hallbook,H., Simonsson,B., Ahlgren,T., Bjorkholm,M., Carneskog,J., Grimfors,G., Hast,R., Karlsson,K., Kimby,E., Lerner,R., Linder,O., Linderholm,M., Lofvenberg,E., Malm,C., Nilsson,P.G., Paul,C., Stenke,L., Stockelberg,D., Tidefelt,U., Turesson,I., Uden-Blome,A.M., Vilen,L., Wahlin,A., Winquist,I., and Smedmyr,B. (2002). High-dose cytarabine in upfront therapy for adult patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 118, 748-754.

Kiehl,M.G., Kraut,L., Schwerdtfeger,R., Hertenstein,B., Remberger,M., Kroeger,N., Stelljes,M., Bornhaeuser,M., Martin,H., Scheid,C., Ganser,A., Zander,A.R., Kienast,J., Ehninger,G., Hoelzer,D., Diehl,V., Fauser,A.A., and Ringden,O. (2004). Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J. Clin. Oncol.* 22, 2816-2825.

Stellungnahme: Prof. Dr. M. Bornhäuser Seite 5 von 5

Schaich,M., Ritter,M., Illmer,T., Lisske,P., Thiede,C., Schakel,U., Mohr,B., Ehninger,G., and Neubauer,A. (2001). Mutations in ras proto-oncogenes are associated with lower *mdr1* gene expression in adult acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* *112*, 300-307.

Stelljes,M., Bornhauser,M., Kroger,M., Beyer,J., Sauerland,M.C., Heinecke,A., Berning,B., Scheffold,C., Silling,G., Buchner,T., Neubauer,A., Fauser,A.A., Ehninger,G., Berdel,W.E., and Kienast,J. (2005). Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood* *106*, 3314-3321.

6. Dr. C. Brendel

Organisation:

Klinik für Hämatologie, Onkologie u. Immunologie, Universitätsklinikum Marburg

Stellungnahme: Dr. C. Brendel Seite 1 von 1

Von: Cornelia Brendel [Brendelc@staff.uni-marburg.de]
Gesendet: Freitag, 21. Juli 2006 19:00
An: n05-03a@iqwig.de
Betreff: Gutachten Stammzelltransplantation

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich möchte meine große Bestürzung ausdrücken über ein fachlich so schlecht durchgeführtes Gutachten. Wie konnten sie die Überlebensdaten ohne Risikostratifizierung auswerten? Die Transplantation ist doch eine Ultima ratio für Patienten mit sonst fast in fauster Prognose (50% Überlebenschance statt <5%). Eine akute myeloische Leukämie mit guter Zytogenetik (t(15;17); t(8;21)) wird man heute nicht mehr transplantieren. Aber Patienten mit prognostisch sehr ungünstigen Karyotyp sind faktisch über die konventionelle Chemotherapie nicht heilbar. Mit großer Freude denke ich an diese Patienten mit sehr schlechtem Karyotyp, die heute noch leben, was ohne Transplantation ganz sicher nicht der Fall gewesen wäre. In der AML Studie 2003 von Professor Ehninger wird gerade dieser Unterteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen Rechnung getragen und wenn wir die derzeitige Behandlung von Patienten mit akuten Leukämien nicht kontinuierlich verbessern anhand von Studien wie auch in den letzten Jahrzehnten, dann sieht es sehr zukünftig schlecht aus für alle diese Patienten in Deutschland. Die besten Ärzte werden dann vielleicht ihre Konsequenzen ziehen, denn es zeichnet sich ja immer mehr ab, dass Krebspatienten die optimale Therapie in diesem Land nicht mehr bekommen können. Schade, dass hier die privaten Klinikbetreiber persönlich immer reicher werden, wogegen die Bevölkerung kontinuierlich schlechter medizinisch versorgt wird. Jetzt soll dies legalisiert werden durch ein oberflächliches inkompetentes Gutachten ohne wirkliche Expertise. Ohne die Berücksichtigung der Risikostratifizierung von Patienten hat dieses Gutachten keine Aussage, es ist einfach falsch.

Ich bin seit 12 Jahren Ärztin, Mutter dreier Kinder und mache jeden Tag zwischen 4 und 8 unbezahlte Überstunden. Damit kann ich noch gut leben und habe bislang nicht gestreikt. Aber Inkompetenz, Ignoranz und Unfähigkeit von politisch Verantwortlichen auf dem Rücken von kranken Menschen, das ist absolut inakzeptabel für mich. Ich bin in keiner Partei, ich versuche immer meinem Gewissen verpflichtet zu handeln. Dabei ist dieses unsachliche unrichtige Gutachten kein Vorbild.

Cornelia Brendel

Dr. Cornelia Brendel
Fachärztin für Innere Medizin
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie Philipps-Universität Marburg
Baldingerstrasse
D-35043 Marburg
Tel. ++49-(0)6421-2865061
Fax. ++49-(0)6421-2865062
Email: BrendelC@mail.uni-marburg.de

7. Prof. Dr. D. Bunjes, Prof. Dr. H. Döhner, Dr. R. Schlenk

Organisation:

Deutsch-Österreichische AML Studiengruppe (AMLSG)

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Bunjes, Prof. Dr. H. Döhner, Dr. R. Schlenk Seite 1 von 5

Vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Stellungnahme der Deutsch-Österreichischen AML Studiengruppe (AMLSG) zu den Teilpunkten Transplantation mit nichtverwandten Spender bei AML und Verwendung in vitro manipulierter Transplantate:

1. Allogene Stammzelltransplantation mit nicht – verwandten Spendern bei AML
 - a) Die Darstellung der Chemotherapieergebnisse bei AML ist unvollständig. Die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer Hochrisiko – AML definiert durch die Zytogenetik und das Ansprechen auf die primäre Induktionstherapie sowie von Patienten mit einem Rezidiv einer AML beträgt nach alleiniger Chemotherapie < 10%. Bei dieser Ausgangssituation könnte man überspitzt fragen, ob das IQWiG die alleinige Chemotherapie nicht als unwirksame Therapie bewerten müsste.
 - b) Die allogene Stammzelltransplantation mit HLA – identischen Geschwisterspendern hat das Potential auch Hochrisiko – AML in 20 – 40% der Fälle zu heilen. Dieser Tatbestand wird auch vom IQWiG anerkannt. Im Bericht wird eine Auswertung der EBMT von 2318 (!) AML Patienten dargestellt die eine allogene SZT mit nicht – verwandten Stammzellspendern erhalten haben. Die EBMT – Auswertung zeigt, dass 30 – 50% dieser Patienten durch diese Form der allogenen SZT geheilt werden können. Wie bei allen Transplantationsstudien ist die Prognose um so besser je früher im Verlauf der Erkrankung transplantiert wird. Wie dem IQWiG bekannt sein sollte, waren mehr als 90% dieser Patienten Hochrisiko – AML Patienten. Diese Auswertung zeigt, dass die Ergebnisse der allogenen SZT bei Verwendung nicht – verwandter Spender denen bei Verwendung von Familienspendern mindestens ebenbürtig sind.
 - c) Das IQWiG akzeptiert bei refraktärer AML die Indikation zur Fremdspendetransplantation. Dies ist erfreulich aber kaum nachvollziehbar, da die Datenlage für die refraktäre AML nicht besser ist als für andere Hochrisiko – AMLs. Wir gehen davon, dass das IQWiG aus ethischen Gründen die allogene SZT mit einem nicht – verwandten Stammzellspendern als einzige, potentiell, kurative Behandlungsmöglichkeit akzeptiert hat. Die Argumentation muss dann aber für jede Hochrisiko – AML in 1. oder höherer Remission bzw. jede AML jenseits der 1. Remission gelten. In all diesen Fällen ist die alleinige Chemotherapie nicht kurativ.
 - d) Bei dieser ethischen Ausgangslage und dem Urteil des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005 (1BvR 347/98). kann keine gesetzliche Krankenkasse einem Patienten die Bezahlung einer allogenen SZT mit einem nicht – verwandten Stammzellspender verweigern, wenn dieser außerhalb einer Studie transplantiert wird. Dies sollte bei den Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss unbedingt berücksichtigt werden.
 - e) Aus unserer Sicht ist es zwar wünschenswert, dass allogene SZT mit nicht – verwandten Stammzellspendern bei Patienten mit AML im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden. Die Teilnahme an einer Studie kann aber und darf nicht zur Voraussetzung für die Vergütung durch die Krankenkassen gemacht werden.

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Bunjes, Prof. Dr. H. Döhner, Dr. R. Schlenk Seite 2 von 5

- f) Diese Ausführungen möchten wir durch bisher nur in Abstraktform (EBMT Barcelona 2004) publizierte Daten einer AMLSG – Studie untermauern. In der HD98A – Studie wurden insgesamt 954 Patienten mit neu diagnostizierter AML behandelt. Von diesen 954 Patienten wurden 258 (27%) als Hochrisiko – Patienten eingestuft (Zytogenetik, Ansprechen auf primäre Induktionstherapie). Für diese Patienten war im Studienprotokoll eine allogene SZT vorgesehen sofern ein Spender verfügbar war. Von diesen 258 Patienten wurden 139 (53,8%) allogene transplantiert (Familienspender n = 55, nicht – verwandter Stammzellspender n = 75, haploidentischer Spender n = 9). Die 3 – Jahresüberlebensrate für Patienten mit mindestens 2 Zyklen Chemotherapie aber keiner allogenen SZT betrug 5%, für die Gruppe mit allogener SZT insgesamt 30% ($p < 0,0001$): Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen einer allogenen SZT mit einem Familienspender oder einem nicht – verwandten Stammzellspender (29% vs. 31%).
- g) Aus Sicht unserer Studiengruppe und im Konsens mit den anderen deutschen AML – Studiengruppen und der EBMT gibt es daher folgende Indikationen für eine allogene SZT mit nicht – verwandten Stammzellspendern.
- Hochrisiko – AML in 1. Remission
 - Refraktäre AML
 - Jede AML jenseits der 1. Remission

In all diesen Fällen ist eine allogene Stammzelltransplantation die einzige, potentiell kurative Therapiemaßnahme. Bei Fehlen eines HLA – kompatiblen Familienspenders ist die Verwendung eines HLA – kompatiblen, nicht – verwandten Stammzellspenders als Routinemaßnahme anzusehen und als solche von den Krankenkassen zu vergüten.

2. Allogene Stammzelltransplantation mit in – vitro Aufbereitung des Transplantats
- a) Die Graft – versus – Host Erkrankung stellt weiterhin die wichtigste Komplikation der allogenen Stammzelltransplantation dar. Sie hat maßgeblichen Einfluss auf die Mortalität und die Lebensqualität nach Transplantation. Sie wird von T – Zellen im Transplantat verursacht, und das Risiko an einer schweren und /oder tödlichen GvHD zu erkranken hängt vor allem vom T – Zellgehalt des Transplantats, der Art des Spenders (nicht – verwandter – oder Familienspender), dem Grad der HLA – Kompatibilität, dem Geschlecht des Spenders sowie dem Alter des Patienten ab. Die Effektivität der medikamentösen GvHD – Prophylaxe ist weiterhin unbefriedigend. Bei Verwendung einer medikamentösen GvHD – Prophylaxe ist die Inzidenz einer lebensbedrohlichen bei haploidentischen Transplantationen unverträglich hoch, bei Fremdspendern sehr hoch^{1,2}. Es ist seit Anfang der achtziger Jahre bekannt, dass eine Reduktion des T – Zellgehalts des Transplantats um $\geq 2 \log$ (T – Zellepletion) das effektivste Verfahren zur Vermeidung einer akuten GvHD und das einzig effektive Verfahren zur Verhinderung der chronischen GvHD darstellt³ (Ho, 2001 #2155}. Die Erfahrungen der letzten 25 Jahre haben auch gezeigt, dass die Entfernung der T – Zellen aus dem Transplantat neben der Reduktion des GvHD – Risikos weitere Konsequenzen haben kann:
- In Abhängigkeit von der Grunderkrankung und dem Stadium der Erkrankung ein eventuell erhöhtes Rezidivrisiko

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Bunjes, Prof. Dr. H. Döhner, Dr. R. Schlenk Seite 3 von 5

- Ein erhöhtes Abstoßungsrisiko
- Eine verzögerte Immunrekonstitution

Der Einsatz einer T – Zelldepletion setzt daher heute voraus, dass folgende Maßnahmen ergriffen werden

- Abstoßungsprophylaxe
- Intensivierung der Konditionierung und/oder den geplanten Einsatz von Spenderlymphozytentransfusionen
- Intensivierte Infektprophylaxe

Bei Verwendung eines solchen Gesamtkonzepts profitieren die Patienten vor allem durch den deutlich reduzierten Bedarf an Immunsuppressiva mit all ihren Nebenwirkungen, das rezidivfreie Überleben ist vergleichbar.

- b) Im Bericht werden überwiegend Verfahren der in – vitro Aufbereitung behandelt die nur noch von historischem Interesse sind. Die biologische Effektivität des T – Zelldepletionsverfahrens wird in der Bewertung nicht berücksichtigt. Die oben aufgezählten Maßnahmen wurden ebenfalls nicht in die Beurteilung der Studien einbezogen. Von aktueller klinischer Bedeutung sind in Deutschland nur noch die CD34+Selektion und in eingeschränktem Umfang die CD3+ - Selektion. Die meisten Erfahrungen liegen mit der CD34+-Selektion durch das CliniMACS – Verfahren vor. Durch dieses Verfahren lässt sich der T – Zellgehalt des Transplantats um 3 – 5 log reduzieren.⁴ Inzwischen liegen klinische Erfahrungen mit mehreren hundert Patienten vor. Wie der überwiegenden Zahl dieser Patienten erfolgte die CD34+ Selektion wegen einer unakzeptabel hohen GvHD oder weil das Gesamtkonzept der Autoren eine möglichst GvHD – freie Primärtransplantation vorsah⁵⁻⁹. In all diesen Studien konnte eine lebensbedrohliche akute GvHD fast vollständig verhindert werden und auch das Risiko einer chronischen GvHD konnte deutlich gesenkt werden. Es liegen allerdings keine randomisierten Vergleichsstudien zur medikamentösen GvHD – Prophylaxe vor. Die Forderung diese Verfahren nur im Rahmen von Studien einzusetzen ist problematisch. Im Falle einer haploidentischen Transplantation bei einer Hochrisikoleukämie ohne HLA – kompatiblen Familien – oder Fremdspender wäre eine solche Studie bei dem exorbitant hohen Risiko einer schweren/lebensbedrohlichen GvHD bei medikamentöser GvHD – Prophylaxe unethisch. Eine randomisierte Studie bei HLA – kompatiblen Familien – oder Fremdspendern wäre sehr schwer durchführbar. Um zu einem verwertbaren Ergebnis zu kommen, müssten die oben ausgeführten Maßnahmen (Abstoßungsprophylaxe, intensiviert Konditionierung, intensiviert Infektprophylaxe) auch in der Kontrollgruppe angewandt werden. Dies wäre den Patienten im Kontrollarm schwer vermittelbar und außerdem sehr teuer. Es ist auch sehr fraglich, ob eine statistisch adäquate Anzahl gut definierter Patienten rekrutierbar wäre. Die IBMTR hat auf der Basis der Studie von Marmont et al geschätzt¹⁰, dass für eine randomisierte Studie bei AML in 1.CR 80% aller weltweit mit dieser Diagnose transplantierten Patienten in eine solche Studie rekrutiert werden müssten, um statistisch valide Aussagen zu erhalten. Diese Situation ist zweifellos unbefriedigend, sie darf aber aus ärztlich – ethischer und juristischer Sicht nicht dazu führen, dass die gesetzlichen Krankenkassen die Bezahlung dieser hocheffektiven Verfahren zur Vermeidung einer potentiell

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Bunjes, Prof. Dr. H. Döhner, Dr. R. Schlenk Seite 4 von 5

lebensgefährlichen Komplikation verweigern weil der Patient außerhalb einer Studie behandelt wird.

- c) Aus unserer Sicht sollte wie folgt verfahren werden:
- Bei einer haploidentischen SZT ist eine in – vitro Aufbereitung des Transplantats mit dem Ziel einer T – Zelledepletion grundsätzlich indiziert und unbedingt erforderlich.
 - Bei nicht – malignen Erkrankungen ist bei hohem GvHD – Risiko (z.B. nicht – verwandter Spender) ist eine in – vitro Aufbereitung des Transplantats mit dem Ziel einer T – Zelledepletion grundsätzlich indiziert, weil ein Graft – versus – Leukemia Effekt nicht erforderlich ist; und jede GvHD das Ergebnis verschlechtert und den Patienten gefährdet.
 - In allen anderen Situationen muss ein erfahrener Transplantationsmediziner entscheiden, ob in Abhängigkeit von der Diagnose, dem Stadium der Erkrankung und dem GvHD – Risiko eine in – vitro Aufbereitung des Transplantats indiziert und sinnvoll ist. Auch der Wunsch des Patienten nach einer möglichst GvHD – freien Transplantation muss, nach entsprechender eingehender Aufklärung, berücksichtigt werden

Prof. Dr. Donald Bunjes
Leiter des Transplantationsprogramms

Dr. Richard Schlenk
Leiter klinischer Prüfungen

Prof. Dr. Hartmut Döhner
Studiengruppenleiter

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Bunjes, Prof. Dr. H. Döhner, Dr. R. Schlenk Seite 5 von 5

Literaturverzeichnis

1. Anasetti C, Amos D, Beatty P, et al. Effect of HLA incompatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Eng J Med.* 1989;320: 197-204.
2. Anasetti C, Etzioni R, Petersdorf E, Martin P, Hansen J. Marrow transplantation from unrelated volunteer donors. *Annual Review of Medicine.* 1995;46:169 -179.
3. Bunjes D. The current status of T - cell depleted allogeneic stem - cell transplants in adult patients with AML. *Cytotherapy.* 2001;3:175 - 188.
4. Handgretinger R, Schumm M, Lang P, et al. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann NY Acad Sci.* 1999;872:351 - 360.
5. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23:3447-3454.
6. Bornhauser M, Platzbecker U, Theuser C, Holig K, Ehninger G. CD34+-enriched peripheral blood progenitor cells from unrelated donors for allografting of adult patients: high risk of graft failure, infection and relapse despite donor lymphocyte add-back. *Br J Haematol.* 2002;118:1095-1103.
7. Ringhoffer M, Wiesneth M, Von Harsdorf S, et al. CD34+ cell selection of peripheral blood progenitor cells using the CliniMACS device for allogeneic transplantation: Clinical results in 102 patients. *Br J Haematol.* 2004;126:527 - 535.
8. Lang P, Handgretinger R, Niethammer D, et al. Transplantation of highly purified CD34+ progenitor cells from unrelated donors in pediatric leukemia. *Blood.* 2003;101:1630-1636.
9. Elmaagacli AH, Peceny R, Steckel N, et al. Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2003;101:446-453.
10. Marmont A, Horowitz M, Gale R, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood.* 1991;78:2120-2130.

8. Prof. Dr. G. Ehninger, Prof. Dr. M. Freund

Organisation:

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Stellungnahme: Prof. Dr. G. Ehninger, Prof. Dr. M. Freund Seite 1 von 6



AZ: 78

Berlin, den 19. Juli 2006

**Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie -
zum IQWiG-Vorbericht N05/03a vom 30.6.2006**

Das IQWiG hat am 30.6.2006 den Vorbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen (vorläufige Nutzenbewertung)“ im Internet veröffentlicht. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie vertritt mehr als 1900 Ärzte und Wissenschaftler, darunter die überwältigende Mehrheit der Ärzte in Deutschland, die sich mit Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation und der Therapie akuter Leukämien befassen. Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie nimmt zum Bericht des IQWiG wie folgt Stellung:

Der Bericht befaßt sich mit einem Detailproblem in der Behandlung akuter myeloischer und akuter lymphatischer Leukämien. Von grundlegender Bedeutung im Verständnis dieser Erkrankungen ist die Erkenntnis, daß es sich nicht um homogene Erkrankungen handelt. Es konnten auf Grundlage zytogenetischer und molekularbiologischer Untersuchungen biologische Subgruppen und klinische Risikofaktoren identifiziert werden, die überragende Bedeutung für den Verlauf und die Behandlungsmöglichkeiten auf diesem Gebiet haben. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird diese Entwicklung durch weitere wissenschaftliche Methoden wie Monitorierung minimaler Resterkrankung und Genexpressionsanalysen weiter fortgeführt. Einige dieser Methoden wie die Risikobeurteilung auf Grundlage der Zytogenetik und die Überwachung minimaler Resterkrankung durch molekularbiologische Methoden haben bereits einen festen Eingang in die Routine gefunden.

Es ist völlig unverständlich, daß dieses Wissen und damit entscheidende Grundlagen für die Prognosebeurteilung der akuten Leukämien keine Berücksichtigung im Bericht des IQWiG finden. Zwar werden molekulare Marker in einem Abschnitt angesprochen, die elementare Bedeutung der Zytogenetik bei der akuten myeloischen Leukämie und der Immunphänotypisierung und der Zytogenetik bei der akuten lymphatischen Leukämie werden nicht erkannt (Grimwade et al. 2322-33; Hoelzer et al. 162-92). So liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren bei der akuten myeloischen Leukämie mit t(8;21) zwischen 60-75% (je nach Leuko- und Thrombopenie) und 0% bei Patienten mit komplexem Karyotyp (Schlenk et al. 3741-50). Der Bewertung einer Therapiemaßnahme muss natürlich in diesen und anderen Untergruppen erfolgen. Diese Konzeption findet sich im Berichtsplan, im vorläufigen Bericht ist diese Erkenntnis nicht mehr berücksichtigt worden.

Eine exemplarische Publikation über die Bedeutung der Zytogenetik und der Therapieintervention wurden in einer amerikanischen Intergroupstudie untersucht (Slovak et al. 4075-83). Eine wichtige Botschaft dieser Arbeit ist in der nachstehenden Abbildung aufgeführt.

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger
Direktor der Medizinischen Klinik I
Universitätsklinikum Technische
Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
Tel. 0351-458-4190
Fax 0351-458-5362
vorsitzender@dgho.de

Sekretär und Schatzmeister
Prof. Dr. med. Mathias Freund
Direktor Abt. Hämatologie u. Onkologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock
Tel. 0381-494-7420, -7421
Fax 0381-494-7422
sekretaer@dgho.de

Hauptstadtbüro der DGHO
ass. iur. Marco Rudolf
Geschäftsstellenleiter
Albrechtstraße 10 Hof, 10117 Berlin
Tel. 030-288-79-684
Fax 030-288-79-895
rudolf@dgho.de

Internet: <http://www.dgho.de>

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Kto. 1382 32-754 • IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

AML: Influence of cytogenetic and treatment
- Combined American Intergroup data -
 Slovak et al, BLOOD 2000, 927

Survival at 5 years

| | All pts. | Favourable | Intermediate | Unfavourable |
|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| Allogeneic | 52% | 63% | 52% | 44% |
| Autologous | 42% | 71% | 36% | 13% |
| Chemoth. | 39% | 35% | 55% | 15% |

| | | |
|--------------|--|------------|
| Favorable | inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) with/without secondary aberrations: t(8;21) lacking del(9q) or complex karyotypes | 121 (20%) |
| Intermediate | Normal, +8, +6, -Y, del(12p) | 278 (46%)* |
| Unfavorable | del(5q)-5, -7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) and complex karyotypes (≥ 3 unrelated abn) | 184 (30%) |

Entsprechende Erfahrungen sind aus verschiedenen deutschen Studiengruppen berichtet worden und werden auch dem IQWiG als Stellungnahmen vorgelegt werden. Weitere Arbeiten zu diesem Themenkomplex können nachgewiesen werden.

Das fehlende Verständnis im IQWiG-Bericht über die Heterogenität der akuten lymphatischen und akuten myeloischen Leukämien führt zu einer Fehleinschätzung der Prognose wichtiger Patientengruppen. Nach dem Berichtsplan haben offensichtlich nur refraktäre Erkrankungen eine infauste Prognose (S. 8), daher werden nur dort Fallserien betrachtet. Aber auch bei partiellen Remissionen, zweiter und nachfolgender Remission sowie definierten molekularen oder zytogenetischen Veränderungen (bei AML z.B. komplexer Karyotyp, Verlust Flt-3-Wildtyp; bei der ALL z.B. Ph⁺-Positivität) oder bei ungünstigem Verlauf der minimalen Resterkrankung (MRD) unter Therapie ist die Prognose infaust und es hätten Fallserien herangezogen werden müssen. Diese wurden aber auf Grund des Studientyps konsequent ausgeschlossen und es wurden stattdessen nur randomisierte bzw. vergleichende Studien betrachtet.

Der Bericht selbst demonstriert das Scheitern des IQWiG an dem selbsterhobenen Anspruch. Aus 5223 Literaturstellen, die aus Datenbanken und per Hand von Duplikaten gereinigt und unter Sichtung der Abstrakts zur Thematik identifiziert wurden, sind nur 51 für den Bericht herangezogen worden (S.23). Für die wichtigste Fragestellung des Berichts - Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender - wurde nur eine Studie in die nähere Sichtung aufgenommen. Sie wurde für die Nutzenbewertung jedoch nicht herangezogen (S.27, S.101). Die vom IQWiG gewählte Methodik beruht auf diese Weise nicht auf der kritischen Auseinandersetzung mit der Literatur und dem medizinischen Fachwissen sondern auf dem Ausschluss der vorhandenen wissenschaftlichen Erfahrungen von der Bewertung aufgrund selbstgemachter Vorgaben. Eine Methodik, die den Betrachtungshorizont in einer solchen Art einengt, muß mit allem Nachdruck auf ihre Praxistauglichkeit und Relevanz hinterfragt werden.

Eine weitere grundsätzliche Fehleinschätzung ist dadurch entstanden, dass nicht erkannt wurde, dass die Behandlungsergebnisse nach Fremdspender- und Familienspender-Transplantation (z.B. für AML: Stelljes et al, Blood 2005 [673]; für ALL: Kiehl et al, JCO 2004

[393]) identisch sind. Für diese Feststellung besteht ein internationaler Konsens. Auf S. 153 des Vorberichtes findet sich dieser Ansatz, wird aber verworfen: „Theoretisch wäre es zwar vorstellbar, einen indirekten Vergleich z. B. über die vergleichende Bewertung der allogenen Familienspendertransplantation mit der konventionellen Chemotherapie und der allogenen Familienspendertransplantation mit der allogenen Fremdspendertransplantation durchzuführen. Doch sind solche indirekten Vergleiche mit erheblichen methodischen Problemen behaftet und in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt, da es sich nicht um Vergleiche von zeitlich parallel - möglichst zufällig – zugeordneten Patientengruppen handelt. Darüber hinaus war - wie oben erwähnt - die allogene Familienspendertransplantation nicht Gegenstand dieses Berichts und müsste in ihrem Stellenwert eigenständig bewertet werden.“ Aber gerade dieses ist der Auftrag an das IQWiG, Aussagen über die vorhandene Evidenz zu liefern und sich nicht auf einen Evidenzlevel zu begrenzen.

Die ausschließliche Forderung des IQWiG nach randomisierten Studien für den Vergleich von Fremdspendertransplantation und Chemotherapie ist der Heterogenität der Grunderkrankung nicht angemessen, geht an der medizinischen Wirklichkeit vorbei und ist dogmatisch. Man muß sich auf dem Hintergrund der Daten die konkrete Situation bei der Aufklärung eines Patienten für solche Studien vor Augen führen: Die Patienten werden aufgeklärt, dass nach bisher vorliegenden Informationen wie der Studie von Slovak et al (siehe oben), die Überlebensrate nach allogener Familienspender-Transplantation um 29% höher ist als mit Chemotherapie. Nach Fremdspendertransplantation wäre das gleiche Ergebnis wie nach der Familienspendertransplantation zu erwarten (siehe Stelljes et al u.a.). Kein Patient wäre bereit, seine Einwilligung zur Randomisation zwischen Fremdspendertransplantation und Chemotherapie zu geben.

Ebenfalls nicht sachgemäß wird mit dem Stellenwert der allogenen Nabelschnurrestblut-Transplantation umgegangen. Hier finden sich hochrangig publizierte Daten, in denen eine Äquivalenz mit der allogenen Familienspendertransplantation belegt wird (Rocha et al. 2276-85; Laughlin et al. 2265-75; Laughlin 734-35). Entsprechend der oben beschriebenen Einschätzung wird von uns ein randomisierter Vergleich mit der Chemotherapie aus methodischen Gründen für nicht erforderlich und realisierbar gehalten und aus ethischen Gründen verworfen.

Die im Bericht (1.3.3.1) verwendete Definition „nicht-myeloablativ“ ist nicht zutreffend. Heute wird von RIC (reduced intensity conditioning) gesprochen. Es gibt Konditionierungs-Protokolle für die allogene Stammzelltransplantation mit 20% bis 90% der konventionellen Intensität. Diese dürfen nicht unkritisch zusammengefasst werden (zulässig z.B., wenn das antileukämische Hauptwirkprinzip bei einer Krankheitsentität nicht durch die Konditionierung sondern durch den Graft versus Leukämie-Effekt vermittelt wird). Außerdem führen zahlreiche als „nicht-myeloablativ“ eingestuftes Konditionierungsprotokolle zur Myeloablation im Sinne eines langanhaltenden Versagens der Blutbildung, die nur durch eine Blutstammzellübertragung behoben werden kann. Zudem besteht beim Menschen die methodische Schwierigkeit, dass die Myeloablation letztendlich nicht gemessen werden kann (sonst müsste man Patienten in der Aplasie versterben lassen). Aus anderen Modellen ist bekannt, dass sie einer Gauss'schen Verteilungskurve folgt und nicht wie vom IQWiG angegeben dichotome Grenzwerte vorliegen (CIBMTR Definition wird nur operational verwendet, ist aber biologisch falsch und kann nicht für ökonomische Fragen verwendet werden).

Das Statement auf Seite 11: „Lagen keine Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und/oder Qualität für die in Abschnitt 4.1.2 (Tab. 2) aufgeführten Vergleiche vor, wurden jeweils Studien niedrigerer Evidenzstufe innerhalb der o. g. Studientypen in die Bewertung einbezogen“ ist falsch. Es wurden alle Fallserien ausgeschlossen, die nicht einen Vergleichsarm aus der gleichen Studiengruppe publiziert hatten. die Einschränkung in dieser Generalisierung ist unzulässig. Es gehört zum medizinischen Allgemeingut, dass eine Chemotherapie bei ausreichend charakterisierten und damit prognostisch gleichen

Patientengruppen weltweit zu vergleichbaren Ergebnissen führt. Studien dieser Art können im New England Journal of Medicine, Blood oder Journal of Clinical Oncology publiziert werden, das IQWiG sieht sie aber für einen Erkenntnisgewinn als nicht geeignet an! In der Folge ein Beispiel aus dem Bericht:

„Die Studie von Schmid 2005 beschreibt mit einer medianen Überlebenszeit von 24 Monaten deutlich verbesserte Ergebnisse ebenfalls für die dosisreduzierte Stammzelltransplantation mit Familienspendern. Ob dieser Vorteil auf die Fremdspendertransplantation übertragen werden kann, ist unklar, da die Ergebnisse in der Nachfolgestudie (Schmid 2006) nicht in Abhängigkeit vom Spendertyp ausgewertet wurden. Die mediane Überlebenszeit für Patienten mit refraktärer AML aus den anderen ausgewerteten Studien lag sowohl für die myeloablative als auch die dosisreduzierte Konditionierung nicht über dem Durchschnitt. Zusammengefasst lässt sich aus diesen Daten ein Vorteil für die dosisreduzierte Form der Stammzelltransplantation für AML-Patienten mit refraktärem Verlauf postulieren, soweit ein Familienspender zur Verfügung steht. Da dieser Vorteil nur aus zwei aktuellen Studien (Schmid 2005, Schmid 2006) abgeleitet werden kann, könnte die Form der Konditionierungstherapie entscheidend sein. Ein ähnlicher Trend ist für die dosisreduzierte Transplantation bei Patienten mit refraktärer ALL zu beobachten. Dieses Ergebnis hat jedoch aufgrund der Anzahl von nur wenig auswertbaren Patienten aus Studien mit nicht identischen Therapieverfahren nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft. Weiterhin weisen die hier ausgewerteten Daten darauf hin, dass das Therapieergebnis nicht vom Alter des Patienten abhängig ist.“ (Zitat S. 152)

Die aufgeführten Studien sind für die Beantwortung der gestellten Fragen sehr wohl geeignet. Die unterschiedlichen Transplantatquellen haben wie vom IQWiG gemutmaßt keinen Einfluss auf das Transplantationsergebnis. Die Kritik an diesen Studien, dass zwischen Familien- und Fremdspender nicht unterschieden wird, ist willkürlich. Wie beschrieben, ist es Stand der medizinischen Erkenntnis, dass zwischen beiden Verfahren kein Unterschied im Ergebnis besteht.

Auf Grund der willkürlichen Beschränkung auf eine kleine Auswahl an Studien und durch fehlende Berücksichtigung der Heterogenität in der Prognose der Patienten kommt das Papier zu dem Fazit: „Es liegt kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL vor. Entsprechende Studien wurden nicht identifiziert“. Dieses Fazit ist aus unserer Sicht grundsätzlich falsch.

Für die intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) wird die Voraussetzung einer Überlegenheit gegenüber der konventionellen Transplantation gemacht. Die RIC eignet sich vor allem bei Patienten, bei denen eine volle Konditionierung wegen Zweiterkrankungen oder Alter nicht durchgeführt werden kann. In dieser Situation den Anspruch der Überlegenheit zu erheben, ist nicht sachgerecht. Der Nachweis der Äquivalenz wäre bereits ein wichtiger Nachweis der Effektivität.

Durch die ausgewählte Literatur wird die klinische Versorgungsrealität nicht erfasst. Das IQWiG unterstellt, dass zu jeder Fragestellung jeder Studientyp existieren müsse. Dies ist jedoch in der klinischen Versorgungsrealität nicht der Fall. Es gibt unbestritten eine eindeutige Evidenz dafür, dass auch bei ALL im Erwachsenenalter in den durch die Deutsche Multizentrische Studiengruppe zur Therapie der ALL (GMALL) definierten Hochrisikogruppen Transplantationen von familienidentischen Spendern der Fortsetzung der Chemotherapie überlegen sind. Dies wurde überzeugend in einem Anfang 2006 erschienen Review (Th. Hahn et al, Biology of Blood and Marrow Transplantation 12:1-30, 2006) dargelegt. Dieser wichtige Review ist in dem Vorbericht nicht zitiert und nicht bearbeitet worden. Der Vorbericht übersieht, dass die Methodik der klinischen Forschung in der Transplantationsmedizin einer bestimmten methodischen Gesetzmäßigkeit in der Vergangenheit folgte. Zunächst wurde in Studien mit „genetischer Randomisierung“ geprüft,

Stellungnahme: Prof. Dr. G. Ehninger, Prof. Dr. M. Freund Seite 5 von 6

Stellungnahme der DGHO vom 19.7.2006 zum IQWiG-Vorbericht N05/03a vom 30.6.2006

Seite 5 von 6

ob die Transplantation von Geschwisterspendern in bestimmten klinischen Situationen bzw. Risikogruppen der Fortsetzung der Chemotherapie überlegen ist. Nachdem gezeigt werden konnte, dass dies der Fall ist, wurde in weiteren Studien die Gleichwertigkeit von Transplantation von unverwandten Spendern mit Geschwisterspendern untersucht. Dies ist erfolgt und publiziert und wird gegenwärtig in den großen Studiengruppen praktiziert. Daten über die Ergebnisse von unverwandten Transplantationen, die dann mit Transplantationen von Geschwisterspender bzw. mit historischen Kontrollen zu vergleichen wären, liegen auch bei der ALL vor und wurden im zitierten Review auch entsprechend gewürdigt. Es handelt sich beispielsweise um eine Arbeit von Cornelissen et al (Cornelissen et al. 1572-77), die im Vorbericht nicht zitiert wurde. Eine Arbeit von Kiehl et al (Kiehl et al. 2816-25), die die Gleichwertigkeit von unverwandten Transplantationen gegenüber Geschwisterspendern darstellt, wird im Vorbericht zwar erwähnt, jedoch ausgeschlossen, da keine Vergleichsintervention vorliegt. Der Vorbericht unterstellt erneut, dass es Studien geben müsste, in denen unverwandte Transplantationen mit der Fortsetzung der Chemotherapie randomisiert verglichen werden. Der grundsätzlichen Bedenken gegen diese Forderungen wurden bereits ausführlich behandelt.

Gerne hätte die DGHO das IQWiG für die Kontaktaufnahme mit nationalen und internationalen Studiengruppen beraten. So hätten auch aktuelle und seit Jahrzehnten erhobene und publizierte Daten großer deutscher Studiengruppen in die Stellungnahme einfließen können. Die von Ehninger geleitete Studiengruppe DSIL Deutsche Studien-Initiative Leukämien und die GMALL Studiengruppe von Prof. D. Hoelzer wurden nie kontaktiert oder befragt. Daten dieser Studiengruppe, die den aktuellen Wissensstand repräsentieren, sind auch in den Berichtsbänden der Jahrestagung der American Society of Hematology zu finden. Im Vorbericht findet sich im Widerspruch dazu die Aussage, dass in diesen Berichtsbänden keine verwertbaren Daten vorhanden waren.

Abschließend sei auch angemerkt, dass es nicht gutem Stil entspricht, wenn eine 300 Seiten umfassende Stellungnahme mit 5-monatiger Verspätung zu Beginn der NRW-Schulferien veröffentlicht wird und die Anhörungsfrist auf 21 Tage begrenzt wird. Die Autoren hätten auch gut daran getan, die eigenen Einschätzungen mit internationalen Übersichtsarbeiten zu vergleichen. Dann hätten zumindest Zweifel an der Beurteilung auftauchen können. Prof. Rainer Storb, Seattle, kommt in seiner uns vorliegenden Stellungnahme zum Bericht zum abschließenden Fazit: „The conclusion that “stem cell transplantation in patients with nonrefractory AML or ALL is not justified outside of controlled clinical studies,” is wrong“.



Prof. Dr. Gerhard Ehninger
Vorsitzender der DGHO



Prof. Dr. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister

Stellungnahme: Prof. Dr. G. Ehninger, Prof. Dr. M. Freund Seite 6 von 6

Auswahl zusätzlicher **Publikationen** (teilweise wurden im Text auf im Bericht benannte Veröffentlichungen zitiert)

- Cornelissen, J. J. et al. "Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome." Blood 97.6 (2001): 1572-77.
- Grimwade, D. et al. "The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Blood 92.7 (1998): 2322-33.
- Hoelzer, D. et al. "Acute lymphoblastic leukemia." Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program. (2002): 162-92.
- Kiehl, M. G. et al. "Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission." J.Clin.Oncol. 22.14 (2004): 2816-25.
- Laughlin, M. J. "Comparison of unrelated cord blood and unrelated bone marrow transplants for adults with leukemia - A collaborative study: The New York Blood Center National Cord Blood Program and the International Bone Marrow Transplant Registry." Biology of Blood and Marrow Transplantation 10.10 (2004): 734-35.
- Laughlin, M. J. et al. "Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia." New England Journal of Medicine 351.22 (2004): 2265-75.
- Rocha, V. et al. "Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia." N.Engl.J.Med. 351.22 (2004): 2276-85.
- Schlenk, R. F. et al. "Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup." J.Clin.Oncol. 22.18 (2004): 3741-50.
- Slovak, M. L. et al. "Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study." Blood 96.13 (2000): 4075-83.

(Der IQWiG-Aufforderung zur Volltextvorlage dieser Arbeiten wird nicht gefolgt, da dies ein Vorstoß gegen eigentumsrechtliche Regelungen darstellt!)

9. Dr. H. Eimermacher

Organisation:

Klinik für Hämatologie u. intern. Onkologie, Kath. Krankenhaus Hagen

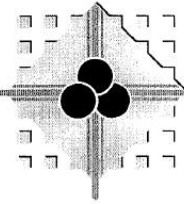
Stellungnahme: Dr. H. Eimermacher Seite 1 von 2

KATHOLISCHES KRANKENHAUS HAGEN GEM. GMBH

• St.-Johannes-Hospital

• St.-Josefs-Hospital

• St.-Marien-Hospital



Kath. Krankenhaus Hagen gem. GmbH • Postfach 1849 / 1869 • 58018 Hagen

Herrn
Prof. Dr. med. T. Sawicki
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Klinik für Hämatologie und Onkologie

Ltd. Arzt: Dr. med. H. Eimermacher
www.kkh-hagen.de

58095 Hagen • Bergstraße 56
Tel.: (0 23 31) 1 29-2 50 (Chefsekretariat)
Tel.: (0 23 31) 1 29-2 23 (Terminvergabe Ambulanz)
Tel.: (0 23 31) 1 29-1 21 (Abteilungssekretariat)
Fax: (0 23 31) 1 29-2 22
E-Mail: h.eimermacher@kkh-hagen.de

21.07.06 Dr. Ei./st.

Das Gutachten des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen habe ich gelesen und möchte dazu – sozusagen thesenhaft – einige Anmerkungen machen:

1. Ich finde es nicht in Ordnung, wenn eine Studie mit gut 270 Seiten und über 700 Literaturzitaten genau zu Beginn der Ferienzeit veröffentlicht wird und eine Frist für eine Stellungnahme auf 3 Wochen begrenzt wird. Ich habe den Verdacht, dass hier eine gewisse Absicht dahinter steckt.
2. Wenn ich die Auswertung richtig verstehe wurden von 5.830 Primärrecherchen nur 51 für Ihr Gutachten berücksichtigt. Die Frage muß erlaubt sein, wie repräsentativ das Ergebnis bei einer solchen Selektion ist. Von klinischen Studien weiß ich, dass ich bei genügend guter Selektion jedes Therapieergebnis liefern kann.
3. Der Bericht geht in keiner angemessenen Weise auf die Heterogenität der akuten Leukämien, gemessen u.a. an Zytogenetik, molekularbiologischen Befunden und der Erfassung der minimalen Resterkrankung ein. Diese Prognoseparameter haben aber ganz erheblichen Einfluß auf die vom IQWiG gewählten Zielgrößen wie z.B. Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben und natürlich schlußendlich auch auf die Auswahl der geeigneten Therapie.
4. Bezüglich des Vergleichs einer allogenen Blutstammzelltransplantation mit konventioneller Chemotherapie wird nur die Transplantation mit nicht-verwandten Spendern herangezogen. Es verwundert die Aussage, dass der Vergleich der allogenen Fremdspendertransplantation mit der Familienspendertransplantation nicht dem Auftrag der Untersuchung entsprechen würde. Die Gleichwertigkeit von Fremd- und Familienspendertransplantation ist aber weltweit akzeptiert. Wenn die Familienspender-Stammzelltransplantation als Indikation akzeptiert wird, ist ihre Aussage, „es liegt kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantationen mit nicht-verwandten Spendern gegenüber konventioneller Chemotherapie vor“, schlicht falsch.

| | | | | | |
|----------------|---|--|---|---|--|
| Einrichtungen: | St.-Johannes-Hospital Hospitalstraße 6-10 58099 Hagen Tel. (0 23 31) 6 96-0 Fax (0 23 31) 6 96-9 13 | St.-Josefs-Hospital Dreieckstraße 17 58097 Hagen Tel. (0 23 31) 8 05-1 Fax (0 23 31) 8 05-2 83 | St.-Marien-Hospital Bergstraße 56 58095 Hagen Tel. (0 23 31) 1 29-0 Fax (0 23 31) 1 29-2 81 | Altenpflegeheim St. Hedwig Bergischer Ring 60 58095 Hagen Tel. (0 23 31) 37 74-0 Fax (0 23 31) 37 74-5 55 | Kath. Bildungszentrum für Gesundheits- und Pflegeberufe gGmbH Dreieckstraße 6, 58097 Hagen Tel. (0 23 31) 8 69 24 Fax (0 23 31) 98 45 14 |
|----------------|---|--|---|---|--|

Bankverbindungen: Bank für Kirche u. Caritas eG, Paderborn (BLZ 472 603 07) Kto. 11 700 602 • Märkische Bank eG Hagen (BLZ 450 600 09) Kto. 5 066 777 800

Vorsitzender des Verwaltungsrates: Rechtsanwalt Paul Streppel
Geschäftsführer: Dipl.-Kfm. Norbert Schoop, Betriebsw. (grad.) Alfred Tomczak

Vorsitzender der Gesellschafterversammlung: Pfarrer Dr. Norbert Bathen
Amtsgericht Hagen HRB Nr. 2433

Stellungnahme: Dr. H. Eimermacher Seite 2 von 2

Blatt 2 zum Schreiben vom 21.07.06 an Prof. Sawicki

Wenn zur Beantwortung der Frage nach dem Vergleich von allogener SCT mit konventioneller Chemotherapie prospektiv randomisierte Studien gefordert werden, geht dies an der Realität vorbei.

Glauben Sie im Ernst, dass ein junger Patient mit AML für den ein Knochenmarkspender identifiziert wurde, bei Kenntnis der Datenlage einer Randomisation nach dem Zufallsprinzip zustimmen wird? Wenn dann noch bestimmte molekulargenetische ungünstige Prognoseparameter wie z.B. die FLT-3-Längenmutation dazu kommen, wäre eine Randomisierung wohl auch ethisch bedenklich.

5. Was die Frage nach dem Wert einer Konditionierung mit reduzierter Dosisintensität (sogenannte nicht-myeloablative Konditionierung) angeht, ist sicherlich kritisch anzumerken und auch zuzugeben, dass es versäumt wurde, den Stellenwert dieser Therapie mit klassischer Konditionierung prospektiv randomisiert zu prüfen, obwohl diese Verfahren weltweit - bisher leider nur in Phase II-Studien - durchgeführt werden.

Ich möchte allerdings darauf hinweisen, dass die im Gutachten gestellte Frage, ob die Konditionierung mit reduzierter Dosisintensität der klassischen myeloablativen Konditionierung überlegen ist, vielleicht eine falsche Frage ist, auf die man dann leicht auch eine falsche Antwort gibt. Die Konditionierung mit reduzierter Dosisintensität kommt ja häufig bei Patienten zum Einsatz, die aufgrund von Alter oder Komorbidität nicht mehr für die klassische myeloablative Konditionierung in Frage kommen. Hier wäre bereits die Gleichwertigkeit in den genannten Zielgrößen ein großer Erfolg.

Dies ist sicherlich nur eine thesenhafte und damit auch nur unvollständige Stellungnahme. Da ich aber nur 3 Wochen Zeit hatte, möchte ich um Verständnis dafür bitten, dass ich zur Urlaubszeit und bei einem engem Stellenplan noch ein paar andere Aufgaben habe, als ein 280-seitenlanges Gutachten mit über 700 Literaturzitaten durchzuarbeiten.

Ich finde dieses Vorgehen absolut unakzeptabel und bin

mit freundlichen Grüßen

Dr. med. H. Eimermacher
Ltd. Arzt der Klinik für
Hämatologie und Onkologie

10. Prof. Dr. H. Einsele

Organisation:

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg

Stellungnahme: Prof. Dr. H. Einsele Seite 1 von 3

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Direktor: Prof. Dr. H. Einsele



Medizinische Klinik und Poliklinik II · Klinikstr. 6-8 · 97070 Würzburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenerstr. 27

51105 Köln

Würzburg, 21.07.2006

Stellungnahme zum IQWiG- Vorbericht N05/03-A "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen" vom 30.06.2006

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

das IQWiG hat am 30.06.06 den Vorbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ (vorläufige Nutzbewertung) im Internet veröffentlicht.

Obwohl eine sehr intensive Literaturrecherche stattfand, fallen bei der Durchsicht einige wesentliche Probleme in der Auswahl der für die Erstellung des Vorberichtes zugrunde gelegten Studien auf. Außerdem ist die Interpretation vieler publizierter Studien aus meiner Sicht in vieler Hinsicht unzureichend.

Zum einen negiert dieser Vorbericht die Heterogenität der akuten lymphatischen und akuten myeloischen Leukämie. Untersuchungen der letzten 5 bis 10 Jahre vieler nationaler und internationaler Studiengruppen zu Risikogruppen werden nicht berücksichtigt. In diesen Arbeiten ist es gelungen und mehrfach bestätigt worden, dass aufgrund von Risikofaktoren Subgruppen der Leukämie identifiziert werden können, welche sich entscheidend in der Prognose unterscheiden. Vor allem hat das Vorliegen einer Subgruppe entscheidende Bedeutung für den Verlauf der entsprechenden Form der akuten Leukämie nach konventioneller Chemotherapie, aber auch nach Stammzelltransplantation. Diese Risikostratifikation war im Berichtsplan gefordert worden, ist aber im Vorbericht nicht mehr enthalten.

Stellungnahme: Prof. Dr. H. Einsele Seite 2 von 3

Medizinische Poliklinik



Im Vorbericht wurde festgehalten, dass refraktäre Erkrankungen unter konventioneller Chemotherapie eine infauste Prognose haben und daher wurden für diese spezielle Situation dann auch Fallserien in der Beurteilung berücksichtigt. Diese Fallserien ließen das IQWiG zu dem Ergebnis kommen, dass für refraktäre Erkrankungen eine allogene Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender tatsächlich einen Überlebensvorteil im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie bietet. Ähnliche Überlegungen und Auswertungen hätten aber auch zu anderen Formen der akuten lymphatischen und akuten myeloischen Leukämie angestellt werden müssen, so sind z. B. bei der AML Formen mit komplexem Karyotyp oder solche mit Verlusten des FLT3-Wildtyps oder bei der ALL der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms oder der Nachweis signifikanter minimaler Resterkrankung mit einer ebenfalls infausten Prognose unter konventioneller Chemotherapie assoziiert. Daher hätten zumindest in diesen Fällen verfügbare Fallserien zum Vergleich der Transplantation vom unverwandten Spender gegenüber der konventionellen Therapie ebenfalls Berücksichtigung finden müssen. Darüber hinaus wurden Übersichtsartikel von internationalen Experten in hochrangigen Journalen, welche klare Empfehlungen für die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation vom verwandten und unverwandten Spender bei diesen Indikationen aussprechen (Slovak ML et al. Blood 2000) und Cornelissen JJ et al. Blood 2001), im Vorbericht nicht berücksichtigt.

Ein weiteres Problem des Vorberichtes besteht darin, dass grundsätzlich zur Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender nur die konventionelle Chemotherapie als Vergleichsintervention berücksichtigt wird. Da aber aufgrund der enttäuschenden Ergebnisse der konventionellen Chemotherapie bei verschiedenen Subgruppen der AML und ALL auch aus ethischen Gründen diese Behandlung den Patienten aufgrund der deutlich besseren Ergebnisse der allogenen Stammzelltransplantation vom verwandten Spender nicht mehr angeboten werden kann, muss hier die allogene Stammzelltransplantation vom unverwandten Spender mit der vom verwandten Spender verglichen werden. Diese indirekten Vergleiche werden im Berichtsplan angeführt, im Vorbericht aber nicht bearbeitet.

Die Beschränkung auf den Vergleich zwischen Transplantation vom unverwandten Spender und der konventionellen Chemotherapie hat leider dazu geführt, dass eine Fülle von in hochrangigsten Journalen publizierten und international weit beachteten Studien als nicht relevant eingestuft und bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Dies ist so nicht akzeptabel und stellt auch die Behandlungsrealität national und international nicht dar.

Stellungnahme: Prof. Dr. H. Einsele Seite 3 von 3

Medizinische Poliklinik



Bei der Bearbeitung der Frage der Manipulation von Stammzellen (T-Zell-Depletion) wurde ebenfalls von einer falschen Voraussetzung ausgegangen. Hier wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, welche die T-Zell-Depletion im Bereich der Stammzelltransplantation vom verwandten HLA-identischen Spender prüften. Dies entspricht nicht der gängigen Praxis der Transplantationszentren und auch nicht der derzeitigen DRG-Einteilung der allogenen Stammzelltransplantation. Die T-Zell-Depletion wird überwiegend eingesetzt, um Stammzelltransplantationen vom nicht HLA-identischen Familien- oder Fremdspender zu ermöglichen, da durch die Manipulation des Transplantates eine Übertragung der Stammzellen ohne extrem hohes GvHD-Risiko erst möglich wird. Aufgrund der Beschränkung der Bewertung auf die allogene Stammzelltransplantation vom verwandten HLA-identischen Spender wurden alle relevanten Studien in diesem Bereich nicht berücksichtigt und haben dazu geführt, dass entscheidende Publikationen wie die von Rocha et al. zur Nabelschnurbluttransplantation oder eine aktuelle Analyse der EBMT zur haploidenten Stammzelltransplantation keine Beachtung fanden.

Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass trotz der Darstellung im Vorbericht keine Kontaktaufnahme zu den national und international führenden Studiengruppen zur ALL (Prof. Hoelzer) und zur AML (Prof. Ehninger, Prof. Niederwieser, Prof. Hiddemann, Prof. Döhner) stattfand.

Auch hätten zumindest alle deutschsprachigen Experten aus dem Ausland, v.a. Schweiz und Österreich, zu dem Vorbericht gehört und deren Stellungnahmen in den Vorbericht eingearbeitet werden müssen.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H. Einsele', is written over the text 'Mit freundlichen Grüßen' and above the printed name.

Prof. Dr. Hermann Einsele

Direktor

Mitglied der Themengruppe

Stammzelltransplantation des G-BA

11. Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter

Organisation:

SHG-Hannover AML 01/99-Studiengruppe

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter Seite 1 von 3

Bericht des IQWiG „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

**PD Dr. med. Jürgen Krauter und Prof. Dr. med. Arnold Ganser
für die SHG-Hannover AML 01/99-Studiengruppe**

Zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation von einem nicht verwandten Spender bei der AML in erster kompletter Remission fehlen laut Bericht des IQWiG die notwendigen kontrollierten Studien. Aufgrund der langjährigen Erfahrungen zum Einsatz der Stammzelltransplantation von einem nichtverwandten Spender bei der AML in erster kompletter Remission und des ständig wachsenden Kenntnisstandes über Prognosefaktoren bei der AML müssen unseres Erachtens – in Analogie zu Patienten mit primär refraktärem Verlauf - auch Daten aus nicht-randomisierten kontrollierten Studien bzw. Fallserien in die vorläufige Nutzenbewertung dieses Verfahrens einbezogen werden. Dies ergibt sich insbesondere aus der extrem schlechten Prognose von Hochrisiko-AML-Patienten, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt werden. Exemplarisch hierfür sollen die Daten der 01/99-Studie der AML SHG-Hannover Studiengruppe genannt werden, die von 1999 bis 2004 durchgeführt wurde.

Innerhalb dieser Studie wurden Patienten mit Erstdiagnose einer AML bis 60 Jahre Risikoadaptiert behandelt. Hochrisiko-Patienten waren durch folgende Merkmale definiert: Schlechtes Ansprechen auf den ersten Chemotherapiestoß (>5% Blasten in der Knochenmarksuntersuchung an Tag 15 nach Start der Chemotherapie) oder Hochrisiko-Zytogenetik (alle zytogenetischen Veränderungen außer Translokation t(8;21) oder Inversion des Chromosoms 16). Hochrisiko-Patienten ohne Familienspender waren zunächst für eine maximale zytotoxische Therapie ohne Einsatz einer allogenen Stammzelltransplantation vorgesehen. Diese Therapie bestand bei Patienten mit gutem Ansprechen an Tag 15 aus einer Doppelinduktion mit 2 Kursen Idarubicin, Standard-Dosis-Cytarabin und VP16. Bei Patienten mit schlechtem Ansprechen an Tag 15 wurde als zweiter Induktionsstoß FIAG/Ida (Fludarabin, Idarubicin, Hochdosis-Cytarabin mit $8 \times 1\text{g/m}^2$) eingesetzt. Danach erhielten Patienten in kompletter Remission eine intensive Frühkonsolidation mit Cytarabin $8 \times 1\text{g/m}^2$ und Daunorubicin (Patienten mit gutem Ansprechen) bzw. einem zweiten Kurs FIAG/Ida (Patienten mit schlechtem Ansprechen). Nach der Frühkonsolidation erfolgte eine autologe Stammzellsammlung. Als Spätkonsolidation wurde eine autologe periphere Stammzelltransplantation (nach einer myeloablativen Konditionierung mit Busulfan/Endoxan bzw. Ganzkörperbestrahlung/Endoxan) durchgeführt.

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter Seite 2 von 3

Eine Interimsanalyse zeigte in dieser Hochrisiko-Gruppe ein sehr schlechtes Rezidiv-freies Überleben (Median 375 Tage, 7% nach 5 Jahren) für die autolog transplantierten Patienten. Das Rezidiv-freie Überleben der autolog transplantierten Patienten (n = 26) unterschied sich nicht signifikant von den Patienten (n = 32), die (aus verschiedenen Gründen) eine reine Chemotherapie erhalten hatten (Abbildung 1 im Anhang). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten nach allogener Familienspendertransplantation (n = 34) bzw. Patienten, die aufgrund der Daten der Interimsanalyse allogon von einem nichtverwandten Spender transplantiert wurden (n = 29), ein signifikant besseres Rezidiv-freies Überleben (65% nach 5 Jahren für Familienspender, 52% nach 5 Jahren für nichtverwandte Spender; p = 0,0001 bzw. 0,0036; Abbildung 1 im Anhang). Zwischen Familienspender- und Fremdspendertransplantationen bestand kein signifikanter Unterschied. Das Gesamtüberleben war für die autolog transplantierten Patienten ebenfalls signifikant schlechter als für Patienten nach allogener (Familien- oder Fremdspender) Stammzelltransplantation (23% nach 5 Jahren für autolog vs. 68% für Familienspender bzw. 56% für nichtverwandte Spender; p = 0,01 bzw. 0,04; Abbildung 2 im Anhang).

Diese Daten wurden auf den Jahrestreffen der American Society of Hematology 2004 (Abstract #618) und 2005 (Abstract #172) als orale Präsentation vorgestellt (siehe Anlage).

Obwohl die Daten nicht aus einer randomisierten Zuteilung der Patienten auf die verschiedenen Gruppen resultieren, implizieren sie dennoch die folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die Prognose von Hochrisiko-AML-Patienten (schlechtes Ansprechen auf den ersten Chemotherapiestoß und/oder Hochrisiko-Zytogenetik) ist selbst nach intensivster konventioneller Therapie (Doppelinduktion plus 1-2 Zyklen Hochdosis-Cytarabin plus autologe Stammzelltransplantation) sehr schlecht und unterscheidet sich allenfalls marginal von Patienten mit primär refraktärem Verlauf.
2. Die vorliegende Fallserie von allogon transplantierten Hochrisiko-AML-Patienten legt nahe, daß sich die Prognose dieser Patienten durch den Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation verbessern läßt. Dabei besteht kein Unterschied zwischen der allogenen Transplantation von einen verwandten bzw. unverwandten Spender.
3. Das schlechte Gesamtüberleben der konventionell therapierten Patienten weist darauf hin, daß nach einem Rezidiv der Erkrankung eine spätere Salvage-Therapie bzw. eine allogene Transplantation in zweiter Remission nur sehr schwer oder gar nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grunde sollte die allogene Stammzelltransplantation möglichst in erster kompletter Remission durchgeführt werden.

Zusammenfassend halten wir es – analog zu Patienten mit primär refraktärem Verlauf - derzeit angesichts der sehr schlechten Prognose mit alleiniger Chemotherapie für ethisch nicht

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Ganser, PD Dr. J. Krauter Seite 3 von 3

vertretbar, Hochrisiko-AML-Patienten (Hochrisiko-Zytogenetik, schlechtes Ansprechen auf den ersten Chemotherapiestoß) ohne passenden Familienspender eine Stammzelltransplantation von einem nichtverwandten Spender in erster kompletter Remission vorzuenthalten. Wir stimmen mit dem IQWiG überein, daß randomisierte kontrollierte Studien zur Klärung des Stellenwertes der allogenen Fremdspendertransplantation in dieser Indikation wünschenswert sind. Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß aufgrund des schwierigen statistischen Designs solcher Studien, der benötigten großen Patientenzahlen, der notwendigen langen Nachbeobachtungszeit sowie nicht zuletzt wegen der laufend wachsenden Erkenntnisse über neue Prognosefaktoren bei der AML in absehbarer Zeit nicht mit endgültigen Ergebnissen zu rechnen ist.

12. PD Dr. A. Glasmacher

Organisation:

Privat, 53347 Alfter

Stellungnahme: PD Dr. A. Glasmacher Seite 1 von 2

Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

- Vorbericht - (vorläufige Nutzenbewertung) [Auftrag N05/03-A]

Version 1.0, Stand: 22.06.2006

Priv.-Doz. Dr. Axel Glasmacher
Waldstrasse 37, 53347 Alfter

1. Fehlende Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen

Es wird auf die deutliche Differenz der Schlussfolgerungen des Vorberichtes des Institutes und der Richtlinien international anerkannter Expertengremien hingewiesen. Als ein Beispiel sei die Stellungnahme des British Committee for Standards in Haematology zitiert, wo es heißt: „Allogeneic transplantation should be offered to patients with high risk AML in first remission who have an HLA identical donor, although it is accepted that only a minority of patients will benefit. (Recommendation grade B; evidence level III).“ (www.bcsghguidelines.com, letzter Zugang 20.07.2006). Auf diese Diskrepanz geht der Vorbericht an keiner Stelle ein.

2. Fehlende Einbindung von inhaltspezifischen Experten

Es gilt heute als Standard, dass für ein systematisches Review methoden- und inhaltspezifische Experten zusammenarbeiten müssen. Eine rein methodische Betrachtung einer Fragestellung hat aufgrund der vielen inhaltlichen Annahmen und Interpretationen, die zu einem Review notwendig sind, ein sehr hohes Fehlerpotential.

3. Fehlende Berücksichtigung der zytogenetischen Risikoklassen

Warum wird die als gesichertes medizinisches Wissen erkannte Heterogenität der Prognose anhand der Zytogenetik nicht berücksichtigt? Nur eine Differenzierung der Ergebnisse nach der Zytogenetik erlaubt eine patientengerechte Therapieentscheidung. Werden die Ergebnisse über verschiedene Risikogruppen hinweg zusammengefasst, so wird der therapeutische Effekt der Transplantation ‚verdünnt‘ (da die konventionelle Chemotherapie bei hohen Risiken weniger effektiv ist), während die therapiebedingten Nebenwirkungen (die nicht von der Zytogenetik beeinflusst werden) unverändert bleiben.

4. Fehlende Berücksichtigung der Daten aus Studiengruppen und Studienregistern

Der Vorbericht macht nicht von der Möglichkeit Gebrauch, aus Daten den deutschen und internationalen Studiengruppen zusätzliche Analysen zu beziehen. Aufgrund der im Bericht immer wieder kritisierten Datenlage wäre dies sinnvoll gewesen. Ich nehme sicher an, dass z.B. die Deutsche ALL-Studiengruppe (Leitung Prof. Dr. D. Hoelzer, Frankfurt am Main) derartige Daten (z.B. eine Matched-Pair-Analyse) erstellen könnte.

Gleichfalls wurden Daten der europäischen und US-amerikanischen Transplantationsregister nicht ausreichend berücksichtigt. Hier wurde nach den Vorgaben des Institutes unter nach Daten zum Vergleich zwischen konventioneller Chemotherapie und Fremdspendertransplantation abgefragt, während der aus den Registerdaten mögliche Vergleich zwischen Geschwister- und Fremdspendertransplantation nicht abgefragt wurde (s.u.).

Stellungnahme: PD Dr. A. Glasmacher Seite 2 von 2

5. Bewertung der Fremdspendertransplantation im Vergleich zur konv. Chemotherapie

Bereits in den Einschlusskriterien für Studien werden Vergleiche der Fremdspendertransplantation mit der Transplantation von verwandten Spendern ausgeschlossen. Ein Grund für dieses Vorgehen wird nicht genannt, es ist auch nicht nachvollziehbar. Aus historischer Sicht wurde zunächst die Transplantation verwandter Spender entwickelt. Aufgrund der demographischen Entwicklung war jedoch die Zahl dieser Spender sehr begrenzt und viele Patienten konnten nicht versorgt werden. Die schrittweise Verbesserung der Methoden zur Bestimmung der Gewebeübereinstimmung sowie weitere medizinische und technische Fortschritte machten dann die Fremdspendertransplantation mit deutlich sinkendem Risiko möglich. Da inzwischen der Wert der Geschwistertransplantation etabliert war, wäre es ausgesprochen unethisch (und wissenschaftlich sinnlos) gewesen, die Fremdspendertransplantation gegen die konventionelle Chemotherapie zu testen. Die Suche und der Einschluss derartiger Studien und Registerdaten wären daher für eine realitätsnahe Bewertung unbedingt notwendig gewesen.

6. Abschließende Stellungnahme

Aufgrund der fehlenden Aufnahme externer inhaltsspezifischer Experten, aufgrund des fehlenden Rückgriffes auf unveröffentlichte Studien- und Registerdaten, des fehlenden Vergleiches der Fremdspendertransplantation mit der Geschwistertransplantation sind die Schlussfolgerungen des Vorberichtes zu diesen Fragestellungen nicht ausreichend fundiert für eine Entscheidung für die zukünftige Patientenversorgung.

Nachbemerkung:

Aufgrund der Veröffentlichung des Vorberichtes in der Ferienzeit (nach fünfmonatiger Verspätung) und der kurzen Frist zur Einreichung einer Stellungnahme kann nicht auf alle relevanten Punkte des Vorberichtes eingegangen werden, wenn pauschale Stellungnahmen vermieden werden sollen. Die Vielzahl der vom IQWiG gemachten Annahmen, die als Grundlage für die Analyse verwendet wurden, erfordert eine sehr sorgfältige, allerdings deutlich zeitaufwendigere Durchsicht. Die kurze Frist zur Stellungnahme legt allerdings nahe, dass dies nicht erwünscht ist.

13. Prof. Dr. R. Hehlmann

Organisation:

Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien

Stellungnahme: Prof. Dr. R. Hehlmann Seite 1 von 3



**III. Medizinische Klinik
Klinikum Mannheim gGmbH
Universität Heidelberg**
Direktor: Prof. Dr. R. Hehlmann

**Zentrale des Kompetenznetzes
Akute und chronische Leukämien
Wiesbadener Str. 7-11
68305 Mannheim**

Tel.: 0621/383-4188
Fax: 0621/383-4239
e-mail: zentrale@kompetenznetz-leukaemie.de

Homepage: www.kompetenznetz-leukaemie.de

Datum 20. Juli 2006/ns

**Stellungnahme des Kompetenznetzes „Akute und chronische Leukämien“ zum IQWiG-
Vorbericht N05/03-A vom 30.6.2006**

Das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ vertritt über 1400 Ärzte und Wissenschaftler aus Universitätskliniken, kommunalen Krankenhäusern und niedergelassenen Praxen in Deutschland, die sich auch mit der Therapie von Patienten mit akuten Leukämien befassen. Als Sprecher des Kompetenznetzes nehme ich zum IQWiG-Bericht wie folgt Stellung:

Der Bericht befasst sich mit der vorläufigen Nutzenbewertung von Stammzelltransplantationen bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen.

Im Bericht wird darauf hingewiesen, dass das Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“ schriftlich auf der Suche nach Studien und unpublizierten Daten kontaktiert wurde. Hierauf wurde Kontakt zum Teilprojekt „Stammzelltransplantation“ hergestellt. Auf dem Jahressymposium des Kompetenznetzes wurde im Februar die Arbeit des IQWiG vorgestellt, weitere Kontaktaufnahmen und weitere Anliegen nach diesem Jahressymposium haben über mich als Sprecher nicht stattgefunden.

Durch die Forschung auch im Rahmen des Kompetenznetzes wurden in den letzten Jahren die Wichtigkeit der Unterscheidung der Patienten in Risikogruppen und entsprechend risikostratifizierter Therapie erkannt und in verschiedenen Projekten umgesetzt. Vor allem auch bei den Erkrankungen AML und ALL konnten auf zytogenetischer und

Stellungnahme: Prof. Dr. R. Hehlmann Seite 2 von 3

2

molekularbiologischer Grundlage verschiedenste Subgruppen identifiziert werden, die sich ganz wesentlich hinsichtlich der Prognose und des Gesamtüberlebens unterscheiden.

Weiterhin werden ständig neue molekulare Marker identifiziert (z. B. Paschka et al.), die zusätzlich eine weitere Risikostratifizierung ermöglichen und als Ansatz für zukünftige Therapiestrategien (targeted therapy) zur Verfügung stehen.

Eine Bewertung einer Therapiemaßnahme wie die der Stammzelltransplantation kann aus unserer Sicht nur im Kontext solcher ganz wesentlichen Wissensbestandteile erfolgen. Dies ist in oben genanntem Bericht nicht erfolgt.

Ein ganz wesentlicher Kritikpunkt besteht weiterhin darin, dass nach den Methodiken des IQWiG nur randomisierte Studien als geeignet zur Nutzenbewertung definiert werden. Dies ist bei der Heterogenität beider Erkrankungen medizinisch und auch organisatorisch mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht angemessen und auch wissenschaftlich kaum vertretbar. Zudem sind Ergebnisse aus nicht-randomisierten Studien oft Hinweis genug, dass die Auflegung einer nachfolgenden randomisierten Studie unethisch ist (z. B. die verlangte Studie „Vergleich Fremdspendertransplantation vs. Chemotherapie bei ALL“, bei schon vorliegendem Nachweis, dass Verwandtenspender-Transplantation der Chemotherapie überlegen ist).

Auch kann nicht zu jeder Risikokonstellation bei geringen Fallzahlen eine randomisierte Studie erwartet werden.

Aus diesem Grund ist es nicht nachvollziehbar, dass aus 5.223 Literaturstellen nur 51 für die Berichterstellung herangezogen worden sind.

Weiterhin werden im Bericht nicht-myeloablative Therapiesituationen einheitlich zusammengefasst, wobei es hier in verschiedenen Protokollen erhebliche Unterschiede in der Intensität im Vergleich zu konventionellen Therapien gibt. Eine differenzierte Betrachtung wäre angemessen.

Im Hinblick auf die Wichtigkeit der Behandlungsmethode fordern wir eindringlich die Überarbeitung des Berichtes unter Berücksichtigung der oben genannten Anmerkungen.



Prof. Dr. R. Hehlmann
Netzwerkkoordinator

Stellungnahme: Prof. Dr. R. Hehlmann Seite 3 von 3



AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

www.asco

Mutations of *KIT* tyrosine kinase (TK) gene predict relapse in adult patients (pts) with core binding factor acute myeloid leukemia (CBF AML): A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study.

Sub-category: Leukemia

Category: Leukemia, Myelodysplasia and Transplantation

Meeting: 2006 ASCO Annual Meeting

Abstract No: 2

Citation: *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 2

Author(s): P. Paschka, G. Marcucci, A. S. Ruppert, K. Mrózek, H. Chen, R. A. Kittles, T. Vukosavljevic, D. Perrotti, R. A. Larson, C. D. Bloomfield

Abstract: **Background:** Multi-course high-dose cytarabine (HDAC) has largely improved the outcome of CBF AML pts with t(8;21)(q22;q22) and (16)(p13q22). Yet, ~50% of pts relapse within 5 years (yrs), indicating the need for markers identifying high-risk pts who require more aggressive and/or novel therapies. *KIT* mutations (*mKIT*) of exons 17 (*mKIT17*) and 8 (*mKIT8*) are good candidates to be such markers. Previous studies showed that *mKIT17* impacted adversely on outcome of t(8;21), but not inv(16), pts. **Methods:** Sixty-one pts with inv(16) and 49 with t(8;21), assigned to HDAC consolidation on CALGB protocols, were analyzed at diagnosis for *mKIT17* and *mKIT8* by denat high-performance liquid chromatography and direct sequencing. The median follow-up was 5.3 yrs. **Results:** Among pts with inv(16), 10 had *mKIT17* (3 with concurrent *mKIT8*) and 8 sole *mKIT8*; among pts with t(8;21), 9 had *mKIT17* (2 with *mKIT8*) and 2 sole *mKIT8*. In e cytogenetic group, complete remission rates were similar for pts with wild-type *KIT* (*wtKIT*) and those with *mKIT* or *mKIT17*. In both grou cumulative incidence of relapse (CIR) was higher for pts with any *mKIT* [inv(16), P=.050, 5-yr CIR 56% vs 29%; t(8;21), P=.017, 5-yr CI 70% vs 36%], and also for the subsets of pts with *mKIT17* [inv(16), P=.002, 5-yr CIR 80% vs 29%; t(8;21), P=.014, 5-yr CIR 75% vs 36% compared to *wtKIT*]. Neither *mKIT* nor *mKIT17* significantly affected overall survival (OS). In multivariable analyses (see table), *mKIT* [in (8;21)] and *mKIT17* [in inv(16) and t(8;21)] independently predicted worse CIR; worse OS correlated significantly with *mKIT* only in inv(16) pts. **Conclusions:** We show for the first time that *mKIT17* confer significantly higher relapse rates in inv(16) pts and confirm their adver impact on t(8;21) pts. Thus, this subset of pts may benefit from more aggressive treatment and/or, since *mKIT17* lead to constitutive *KIT* activation, from therapy that includes TK inhibitors, such as imatinib or PKC412.

| Endpoint | inv(16) | | | t(8;21) | | |
|----------|-------------------|------|---------|-------------------|------|---------|
| | Categories | HR* | P-value | Categories | HR* | P-value |
| CIR | mKIT vs wtKIT † | 2.08 | .09 | mKIT vs wtKIT † | 5.17 | .004 |
| | mKIT17 vs wtKIT ‡ | 6.39 | <.001 | mKIT17 vs wtKIT † | 5.18 | .005 |
| OS | mKIT vs wtKIT ‡ | 3.88 | .009 | mKIT vs wtKIT † | 1.80 | .23 |
| | mKIT17 vs wtKIT ‡ | 3.25 | .06 | mKIT17 vs wtKIT † | 1.74 | .29 |

* HR, hazard ratio
 † % blasts in blood included in the multivariable model
 ‡ Gender (male vs female) included in the multivariable model

Associated Presentation(s):

1. Mutations of *KIT* tyrosine kinase (TK) gene predict relapse in adult patients (pts) with core binding factor acute myeloid leukemia (CBF AML): A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study.

Meeting: 2006 ASCO Annual Meeting

Presenter: Peter Paschka, MD

Session: Sunday Plenary Session (Includes Science of Oncology Award and Lecture) (Plenary Presentation)



Other Abstracts in this Sub-Category

1. Clinical outcomes and rates of molecular remission with all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) combination ther in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL).
 Meeting: 2006 ASCO Annual Meeting. Abstract No: 6503 First Author: A. M. Tsimberidou
 Category: Leukemia, Myelodysplasia and Transplantation - Leukemia
 2. PML-RARα isoform at diagnosis is associated with disease-free survival (DFS) in patients enrolled in the intergroup trial (C-9710) for treatment of acute promyelocytic leukemia (APL).
 Meeting: 2006 ASCO Annual Meeting. Abstract No: 6504 First Author: W. Stock
 Category: Leukemia, Myelodysplasia and Transplantation - Leukemia
 3. High expression of the transcription factor ERG predicts unfavorable outcome in acute T-lymphoblastic leukemia (T-ALL) in adults.
 Meeting: 2006 ASCO Annual Meeting. Abstract No: 6505 First Author: C. D. Baldus
 Category: Leukemia, Myelodysplasia and Transplantation - Leukemia
- More...

14. Prof. Dr. A. Heyll

Organisation:

MDK Nordrhein, Kompetenz Centrum Onkologie

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Heyll Seite 1 von 6



**MDK
Nordrhein**

Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein
Geschäftsführung: W. Machnik, PD Dr. med. H.P. Buszello

MDK Nordrhein • KC Onkologie • Postfach 10 37 44 • 40028 Düsseldorf

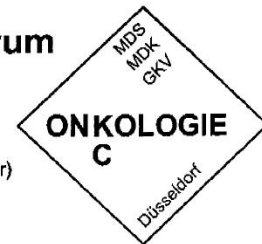
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
Im Gesundheitswesen
Herrn Prof. Dr. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

**Kompetenz Centrum
Onkologie**

Prof. Dr. med. A. Heyll (Leiter)
Dr. med. K.-P. Thiele (stellv. Leiter)
Dr. med. B. Zimmer MPH
Dr. med. H. Schäfer

Postanschrift: Hausanschrift:
Postfach 10 37 44 Bismarckstr. 43
40028 Düsseldorf 40210 Düsseldorf

Telefon: 02 11 / 13 82 - 451, -452
Telefax: 02 11 / 13 82 - 461
E-Mail: info@kconkologie.de
Internet: www.kconkologie.de



EINGEGANGEN

17. JULI 2006

| | | | | |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| Ihr(e) Zeichen / Nachricht vom | Unsere E-Nummer 7434/2006 | Unser Zeichen 260.01 He/fe | Auskunft erteilt Prof. Dr. Heyll | Datum 15.07.2006 |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------------|

**Stellungnahme des KC Onkologie zum
Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
„Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute
myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“
Version 1.0, Stand 22.06.2006**

Anmerkung zu Abschnitt 1.3.3.1

Seite 6 vorletzter Abschnitt lautet: „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 inkonstant verwendet werden (36,41).“

Die Frage, ob „myeloablative Therapie“ bzw. „Myeloablation“ ein in der wissenschaftlichen Fachliteratur einheitlich definierter medizinischer Fachbegriff ist oder nicht, ist Gegenstand zahlreicher Sozialgerichtsverfahren, in denen es um die Zuordnung der alten Fallpauschalen der Gruppe 11 für Behandlungen mit Stammzelltransplantation geht. Es ist nach unserer Bewertung deshalb problematisch, wenn sich auch das IQWiG in diese Diskussion einbringt, obwohl dies im Rahmen des Auftrags nicht notwendig ist.

Unbestritten ist, dass es einige Konditionierungsprotokolle gibt, bei denen es aufgrund einer unzureichenden Datenlage schwierig ist zu bewerten, ob diese eine myeloablative Wirksamkeit besitzen oder nicht. Nichts anderes wird in dem Beitrag von Djulbegovic (Zitat Nr. 36) bestätigt: „Es ist wichtig festzustellen, dass eine konsistente Definition von „nicht-myeloablative“ Protokollen im Hinblick auf Medikamentenklassen, Dosierungen und Dauer der Behandlung fehlt“ (Deutsche Übersetzung).

Bei zahlreichen Sozialgerichtsverfahren wurde von Transplantationszentren und ihren Anwälten immer wieder behauptet, dass mit dem Begriff „myeloablative Therapie“ bzw. „Myeloablation“ neben einer Konditionierung mit myeloablativer Wirksamkeit auch das Erreichen eines Chimärismus bei nicht-myeloablative Transplantationen, also der immunologische Prozess der Verdrängung der patienteneigenen Blutbildung durch Spenderzellen gemeint sein könnte. Mit dieser Argumentation wurde die Abrechnung der hoch bewerteten Fallpauschalen der Gruppe 11 auch für Transplantationen mit nicht-myeloablative Konditionierung begründet. Der einzige Beitrag in der Fachliteratur, in dem behauptet wird, dass „Myeloablative Therapie“ auch in dieser Bedeutung in der wissenschaftlichen Fachliteratur gebraucht würde, stammt von Herrn Prof. Dr. Niederwieser. Er hat im zeitlichen Zusammenhang mit den Sozialgerichtsverfahren einen entsprechenden Beitrag im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht (Zitat Nr. 41). Aufgrund der zahlreichen Behandlungen mit nicht-myeloablative Transplanta-

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Heyll Seite 2 von 6

KC Onkologie 7434 / 2006

tionen am Universitätsklinikum Leipzig war er selbst einer der Hauptbetroffenen in dieser juristischen Auseinandersetzung.

Wenn sich das IQWiG in diese Diskussion einbringen möchte, müssten deshalb alle Aussagen in der wissenschaftlichen Fachliteratur dargestellt werden, die sich mit der Definition des Begriffs „myeloablative Therapie“ bzw. „Myeloablation“ beschäftigen, u. a. auch die im Deutschen Ärzteblatt 1997 veröffentlichte Definition des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer und des Paul-Ehrlich-Instituts (siehe Anlage).

Wir halten dies aber für verzichtbar. Nach unserer Meinung würde es vollkommen genügen darauf hinzuweisen, dass die Abgrenzung von Konditionierungsprotokollen im Hinblick auf ihre myeloablative bzw. nicht-myeloablative Wirksamkeit schwierig sein kann. Zum Beleg kann auf die Publikation Nr. 36 von Djulbegovic et al. verwiesen werden. Der nächste Abschnitt „Unabhängig von dieser Diskussion...“ könnte entfallen und der Text könnte unverändert mit dem übernächsten Abschnitt „Auf Basis der bisherigen Erfahrungen...“ fortgeführt werden. Damit wird keine Stellung zu der Frage bezogen, ob die Begriffe „Myeloablation“ oder „myeloablative Therapie“ in der wissenschaftlichen Fachliteratur einheitlich definiert sind oder nicht, andererseits aber nachvollziehbar dargestellt, wie das Problem der Abgrenzung von myeloablativen und nicht-myeloablativen Transplantationsverfahren gelöst wurde.

Anmerkung zu Abschnitt 1.3.3.2

In diesem Abschnitt geht es um Verfahren der „In-vitro-Aufbereitung des Transplantats“. Verfahren zur In-vitro-Aufbereitung sind mit erheblichen Kosten verbunden und im DRG-System erlösrelevant. Deshalb wurde auf Antrag der Spitzenverbände der GKV eine Nutzenbewertung in Auftrag gegeben.

Sachgerecht wird in diesem Abschnitt „T-Zell-Depletion“ als klassisches Verfahren der In-vitro-Aufbereitung bei allogener Stammzelltransplantation dargestellt.

Es fehlt aber die Darstellung von „Purging-Verfahren“ bei autologer Stammzelltransplantation. „Purging“ beschreibt Techniken, bei welchem residuelle Tumorzellen aus dem autologen Stammzelltransplantat entfernt werden. Auch diese Behandlungen sind im DRG-System erlösrelevant, so dass eine Nutzenbewertung erforderlich ist. Wir empfehlen, das Gutachten des IQWiG um diesen Punkt zu erweitern.

Anmerkung zu Abschnitt 4

In Abschnitt 4 werden die Methoden dargestellt. Enthalten ist auf Seite 10, Abschnitt 4.1.2 eine Tabelle, in der die zu prüfenden Interventionen dargestellt werden und die Vergleichsbehandlung gegenüber gestellt wird. Darauf aufbauend werden im Abschnitt 4.1.4 die Typen klinischer Studien dargestellt, die entsprechend diesen Vorgaben ausgewählt wurden.

Problematisch ist diese Darstellung für die erste Prüflintervention „allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender“. Als Vergleichsintervention ist hier ausschließlich „konventionelle Chemotherapie“ angegeben. Dies ist nicht ausreichend.

Im klinischen Alltag ergeben sich bei Fehlen eines HLA-identischen Familienspenders 3 Behandlungsoptionen:

- Konventionelle Chemotherapie,
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder
- allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender.

Deshalb fehlt als Vergleichsintervention „Hochdosis-Therapie und autologe Stammzelltransplantation“.

Im Hinblick auf die Nutzenbewertung ist es ebenfalls interessant, allogene Stammzelltransplantationen mit nicht-verwandtem Spender mit allogenen Stammzelltransplantationen mit HLA-identischem Geschwisterspender zu vergleichen. Allogene Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender hat sich als Standardverfahren bei Hochrisiko-AML und –ALL bis zum Alter von ca. 60 Jahren etabliert. Wenn für diese Patientenkollektive vergleichbare Behandlungsergebnisse mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender belegt werden könnten, könnte daraus eine positive Nutzenbewertung abgeleitet werden.

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Heyll Seite 3 von 6

KC Onkologie 7434 / 2006

Bei der Literaturrecherche ist nicht nur die Suche nach randomisierten Studien im engeren Sinne, sondern auch nach Studien mit „genetischer“ Randomisation zur Bewertung von Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender im Vergleich zu Chemotherapie und/oder Hochdosistherapie mit autologer Stammzellgabe wenig Erfolg versprechend. Entsprechende Vergleiche gibt es nur für Patienten mit HLA-identischem Geschwisterspender. Ob ein Patient einen HLA-identischen Geschwisterspender hat oder nicht, ist ein eindeutig zu entscheidendes Kriterium. Bei Patienten, die dieses Merkmal nicht aufweisen, kann dann eine andere Therapie zum Vergleich eingesetzt werden, z. B. autologe Stammzelltransplantation oder Chemotherapie oder nach einer weiteren Randomisation beide Verfahren. Publikationen zu entsprechenden klinischen Studien wurden auch in dem Abschnitt zur autologen Stammzelltransplantation bei Patienten mit ALL im Gutachten des IQWiG dargestellt.

Ein solches Verfahren ist zur Prüfung von Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender kaum möglich:

1. Für ca. 80 % aller Patienten kann ein HLA-kompatibler nicht-verwandter Spender identifiziert werden, so dass die Kontrollgruppe mit Chemotherapie und/oder autologer Stammzelltransplantation sehr klein würde.
2. Ob ein HLA-kompatibler nicht-verwandter Spender vorhanden ist oder nicht, ist kein eindeutiges Merkmal. Je nachdem welches Ausmaß an HLA-Differenzen akzeptiert wird, kann diese Frage unterschiedlich beantwortet werden.
3. Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender werden häufig bei Unterformen der ALL oder AML erprobt, bei denen die verfügbaren Daten belegen, dass konventionelle Chemotherapie nicht oder nicht ausreichend wirksam ist. Aus ethischen Überlegungen könnte es deshalb, in Abhängigkeit von der gewählten Indikation, problematisch sein, Patienten im Kontrollarm eine entsprechende Behandlung anzubieten.

Die einzige, methodisch saubere Möglichkeit des Vergleiches mittels „genetischer“ Randomisation besteht zur allogenen Stammzelltransplantation mit verwandtem Spender. Es könnte eine prospektiv vergleichende Studie durchgeführt werden, in dem alle Patienten, die über einen HLA-identischen Geschwisterspender verfügen, der Vergleichsgruppe zugeordnet werden. Alle anderen Patienten würden der Interventionsgruppe zugeordnet. Für sie müsste ein HLA-kompatibler alternativer Spender gesucht werden. Dabei dürfte es sich bei der großen Mehrzahl um nicht-verwandte Spender handeln, in wenigen Fällen um alternative Familienspender.

Ein weiteres Verfahren, welches eine Bewertung des Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender zulässt, ist eine „Matched-Pair-Analyse“. Dieses Verfahren wird in zahlreichen Untersuchungen eingesetzt, um Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation mit alternativen Therapieverfahren zu vergleichen (Mehta J et al., 1998; Lickliter JD et al., 2000; Vicent MG et al., 2002; Borgmann A et al., 2003).

Nach entsprechenden Studien sollte gezielt gesucht werden. Falls diese zur Nutzenbewertung von allogenen Stammzelltransplantationen mit nicht-verwandtem Spender nicht veröffentlicht wurden, empfehlen wir, dies im Fazit ausdrücklich festzustellen und vorzuschlagen, dass z. B. durch die EBMT entsprechende Analysen veranlasst werden. Durch Kooperation mit AML- und ALL-Studiengruppen wäre nicht nur ein Vergleich zwischen allogener Stammzelltransplantation mit verwandtem und nicht-verwandtem Spender möglich, sondern auch ein Vergleich zu konventioneller Chemotherapie sowie Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation.

Zusammenfassend empfehlen wir, allogene Stammzelltransplantation mit allen anderen alternativen Therapieverfahren zu vergleichen (auch Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation sowie allogene Transplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender) und gezielt nach Publikationen zu suchen, die über Vergleiche nach dem Matched-Pair-Verfahren berichten. Sollten solche Publikationen fehlen, wäre ein entsprechender Hinweis im Fazit wichtig.

Anmerkung zu Abschnitt 5.1.7.5

In Abschnitt 5.1.7.5 „Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf“ sind in Tabelle 12 „Liste der primär identifizierten Studien zur Stammzelltransplantation bei therapierefraktären AML-Patienten“ falsche Referenznummern angegeben. In den Zeilen „Claxton 2005“ bis „Blum 2006“ sind die Zitatnummern im Vergleich zum Literaturverzeichnis verschoben.

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Heyll Seite 4 von 6

KC Onkologie 7434 / 2006

Anmerkung zu Abschnitt 5.3.8

In Abschnitt 5.3.8 werden die Ergebnisse der Stammzelltransplantation bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf dargestellt.

Von Seiten des KC Onkologie wird es ausdrücklich begrüßt, dass auch diese problematische Indikation erfasst wurde und durch Darstellung der Überlebenszeiten ein Anhalt für deren Nutzen möglich wurde.

In den ausgewählten Publikationen wurden häufig allogene Transplantationen sowohl mit verwandtem als auch nicht-verwandtem Spender eingeschlossen (Zitate Nr. 55, 95, 96, 97, 101, 106, 108).

Bereits lange ist bekannt, dass bei myeloablativer Therapie und allogener Stammzelltransplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern bei Patienten mit primär refraktärer AML oder ALL in mehr als 20 % aller Fälle Langzeitremission und damit möglicherweise Heilungen erreicht werden können (Biggs JC et al., 1992). Eine neuere Untersuchung bestätigte, dass bei Verfügbarkeit von HLA-identischen Familienspendern bei Patienten mit primär refraktärer AML in ca. 30 % Langzeitremissionen induziert werden können (Fung HC et al., 2003). Angesichts fehlender therapeutischer Alternativen stellt diese Behandlung im Alter von bis zu ca. 50 bis 60 Jahren zurzeit den evidenzbasierten Standard dar. Auch wenn für Patienten mit refraktärem Rezidiv einer AML oder ALL der Nutzen einer allogenen Stammzelltransplantation mit HLA-identischem Geschwisterspender nicht in gleicher Weise belegt ist, werden entsprechende Behandlungen bei Therapiewunsch des Patienten in der Regel ebenfalls durchgeführt.

Entscheidende Frage in der klinischen Praxis ist zurzeit, ob es gerechtfertigt ist, bei Patienten mit primär refraktärer akuter Leukämie oder refraktärem Rezidiv eine Behandlung mit allogener Stammzelltransplantation bei nicht-verwandtem Spender durchzuführen. Diese Frage ist unter folgenden Gesichtspunkten relevant:

1. Bestehen für betroffene Patienten realistische Aussichten auf ein günstiges Behandlungsergebnis oder stellt diese Behandlung eine unnötige Belastung dar, die sich in der Regel Überlebenszeit verkürzend auswirkt?
2. Ist es ethisch zu rechtfertigen, nicht-verwandten Spendern für entsprechende Patienten die Risiken einer Stammzellspende zuzumuten oder müssen aufgrund der regelhaften Nutzlosigkeit dieser Behandlung nicht-verwandte Spender vor einer Stammzellspende geschützt werden?

Um diese Fragen beantworten zu können, schlagen wir eine etwas veränderte Darstellung der Daten vor. Die Darstellung sollte auf Stammzelltransplantationen mit nicht-verwandtem Spender beschränkt werden. Die Durchsicht der Literatur hat ergeben, dass möglicherweise aufgrund verschiedener Prognose zwischen Patienten mit einer primär refraktären Leukämie und Patienten mit einem therapierefraktären Rezidiv unterschieden werden muss. Es sollte die entsprechende, differenzierte Darstellung beibehalten werden (Quadrate für primär refraktäre Patienten und Dreiecke für Patienten mit therapierefraktärem Rezidiv). Außerdem könnte noch durch verschiedene Ausgestaltung der Symbole zwischen Behandlungen nach myeloablativer und nicht-myeloablativer Konditionierung unterschieden werden (z. B. geschlossenes Quadrat für primär therapierefraktäre Patienten und myeloablative Konditionierung, offenes Quadrat für primär therapierefraktäre Patienten und dosisreduzierte Konditionierung, geschlossenes Dreieck für Patienten mit therapierefraktärem Rezidiv und myeloablative Konditionierung, offenes Dreieck für Patienten mit therapierefraktärem Rezidiv und dosisreduzierter Konditionierung).

Dabei ist die Frage des geeigneten Konditionierungsprotokolls zweitrangig, in erster Linie interessiert zur Zeit die Frage, ob Behandlungen mit allogener Stammzelltransplantation und nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit therapierefraktärer akuter Leukämie grundsätzlich mit einem Nutzen verbunden sind oder nicht. Da die Daten nur anders sortiert werden müssen, erscheint uns diese Auswertung ohne großen Mehraufwand möglich.

In Abhängigkeit vom Ergebnis dieser Auswertung ist, entsprechend den Vorgaben des Bundesverfassungsgerichts im Beschluss vom 06.12.2005 (1 BvR 347/98) zu prüfen, ob anhand der verfügbaren Daten Indizien gefunden werden können, die eine nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf begründen. Da bei Patienten mit refraktärer akuter Leukämie anerkannte Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind, könnte, falls oben genannte Anforderung erfüllt ist, eine Leistung der GKV begründet werden.

Seite 4 von 6

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Heyll Seite 5 von 6

KC Onkologie 7434 / 2006

Anmerkung zu Abschnitt 6

In Abschnitt 6 „Fazit“ heißt es zum Stellenwert der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventioneller Chemotherapie: „Es liegt ein Hinweis aus einer „genetisch randomisierten“ Studie für eine Reduktion der Mortalität bei Hochrisiko-Patienten mit AML durch eine nicht-myeloablative (allogene) Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie vor. Zu den übrigen Zielgrößen liegen keine bzw. keine belastbaren Daten vor“.

Nach unserer Bewertung sollte das Fazit in diesem Punkt positiver ausfallen. Die Daten der zitierten Studie von Mothy (2005) belegen, dass Patienten mit „Hochrisiko-AML“, die über einen HLA-identischen Geschwisterspender verfügen, aber keine geeigneten Kandidaten für konventionelle myeloablative allogene Stammzelltransplantation sind, nach Erreichen einer ersten kompletten Remission von einer nicht-myeloablativen Stammzelltransplantation nach dem Protokoll von Slavin (Fludarabin und Busulfan 8 mg/kg p. o.) profitieren. Die Prognose der Patienten unter konventioneller Chemotherapie ist eher ungünstig, wie auch das Behandlungsergebnis der Vergleichsgruppe belegt (Rate für leukämiefreies Überleben nach 4 Jahren ca. 30 %). Durch das beschriebene Verfahren der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation konnte eine deutliche und statistisch signifikante Steigerung der Rate an Patienten, die nach 4 Jahren leukämiefrei überlebt haben, erreicht werden (54 % $p=0,01$).

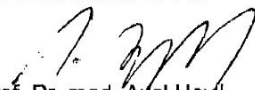
Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die im Gutachten vorgestellten Registerdaten der EBMT (Aoudjhane M et al., 2005). Der Vergleich schloss 722 Patienten mit AML und HLA-identischen Geschwisterspendern ein, von denen 407 mit konventionellen myeloablativen allogenen Transplantationsprotokollen behandelt wurden und 315 ebenfalls mit allogener Stammzelltransplantation allerdings nach dosisreduzierten Konditionierungsprotokollen. Alle Patienten waren älter als 50 Jahre. Obwohl die Patienten in dem Arm mit dosisreduzierter Konditionierung etwas ungünstiger selektiert waren (höheres Alter, eher etwas ungünstigeres Risikoprofil), waren die Behandlungsergebnisse für Gesamtüberleben und leukämiefreies Überleben vergleichbar. Auch vor diesem Hintergrund erscheinen die Ergebnisse der Untersuchung von Mothy et al. (2005) plausibel, da bekannt ist, dass bei Patienten mit Hochrisiko-AML allogene Stammzelltransplantation in erster CR bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwisterspenders zu günstigeren Behandlungsergebnissen führt als konventionelle Chemotherapie.

Zusammenfassend halten wir diese Datenlage nicht für ausreichend, um daraus eine grundsätzliche Empfehlung für AML-Patienten im Alter über 50 Jahren und Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwisterspenders zu Gunsten eines dosisreduzierten Konditionierungsprotokolls abzuleiten. Bei Patienten, die keine Kontraindikationen für klassische myeloablative allogene Stammzelltransplantation aufweisen, muss zur Beantwortung des Nutzens dosisreduzierter Konditionierungen das Ergebnis prospektiv randomisierter Studien abgewartet werden. Eine Empfehlung ausschließlich für Patienten, die Kontraindikation für klassische myeloablative allogene Stammzelltransplantation aufweisen, erscheint auf Grundlage dieser Daten aber begründet.

Wir empfehlen deshalb, das entsprechende Patientenkollektiv genau zu beschreiben. Dabei sollten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie von Mothy et al. zu Grunde gelegt werden. Darin wird keine obere Altersgrenze genannt. Die Darstellung der Patientencharakteristika (Tabelle 1) zeigt jedoch, dass keine Patienten eingeschlossen wurden, die älter als 65 Jahre waren. Im Vergleichskollektiv war der älteste Patient sogar nur 61 Jahre alt. Somit lassen diese Daten für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, sicher keine Aussage zu. Außerdem sollte sich die Empfehlung nur auf das Transplantationsprotokoll nach Slavin beziehen, was im vorliegenden Fall eingesetzt wurde.

Wir würden uns freuen, wenn diese Anregungen bei der Überarbeitung des Gutachtens des IQWiG berücksichtigt werden könnten und verbleiben

mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Axel Heyll
Arzt für Innere Medizin
Hämatologie und
Internistische Onkologie –
Sozialmedizin
Leiter des KC Onkologie

Seite 5 von 6

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Heyll Seite 6 von 6

KC Onkologie 7434 / 2006

Anlage 1

Literaturverzeichnis

Biggs JC et al.: Bone marrow transplantats may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood* 80: 1090-1093, 1992

Borgmann A et al.: Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 101: 3835-3839, 2003

Fung HC et al.: A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transpl* 9: 766 -71; 2003

Lickliter JD et al.: Matched-pair analysis of peripheral blood stem cells compared to marrow for allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 26: 723-728, 2000

Mehta J et al.: Salvage autologous or allogeneic transplantation for multiple myeloma refractory to or relapsing after a first-line autograft? *Bone Marrow Transplant* 21: 887-892, 1998

Vicent MG et al.: Matched-pair analysis comparing allogeneic PBPC and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 30: 9-13, 2002

Anlage 2

Bundesärztekammer und Paul-Ehrlich-Institut: Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Dt Arztebl* A-1584 – A 1592 (Heft 23), 1997

15. Prof. Dr. D. Hoelzer, Dr. N. Gökbuget

Organisation:

German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL Studiengruppe)

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Hoelzer, Dr. N. Gökbuget Seite 1 von 9

**Stellungnahme der GMALL-Studiengruppe zum IQWiG-Vorbericht:
Stammzelltransplantation bei den Indikationen „Akute lymphatische Leukämie (ALL)“ und „Akute myeloische Leukämie (AML)“ bei Erwachsenen**

Auftrag: N05/03-A

Absender:

German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) vertreten durch
Prof.Dr.D.Hoelzer, Studienleiter
Dr.N.Gökbuget, Studienkoordinatorin

Klinikum der J.W.Goethe Universität Frankfurt
Medizinische Klinik II
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt a.M.
Tel: 069 6301 – 5194 bzw. 6365
Fax:069 6301 – 7326 bzw. 7463
E-mail: hoelzer@em.uni-frankfurt.de; goekbuget@em.uni-frankfurt.de

I. GMALL-Studiengruppe

Die folgende Stellungnahme erfolgt durch die Studienzentrale der multizentrischen Therapiestudie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) des Erwachsenen (GMALL) im Namen der gesamten Studiengruppe.

- Die GMALL-Studiengruppe hat **seit 1981 bisher 7 prospektive, konsekutive Studien** bei der ALL des Erwachsenen durchgeführt. Nach Schätzungen werden etwa 80% der neu diagnostizierten ALL-Patienten in Deutschland in den Studien behandelt. Bundesweit beteiligen sich mehr als 100 Kliniken an der Studiengruppe, die **somit den Therapiestandard in Deutschland bestimmt**.
- Die Studiengruppe verfügt über **Datensätze von mehr als 4500 Patienten** und ist damit die **weltweit größte Studiengruppe** für die ALL des Erwachsenen. Entsprechend groß ist die internationale Anerkennung.
- Die Studien wurden und werden vom **Bundesministerium für Bildung und Forschung und der Deutschen Krebshilfe gefördert**, tragen das Gütesiegel der Deutschen Krebsgesellschaft und sind damit peer-reviewed.
- Weiterhin ist die Studiengruppe an zentraler Stelle in das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte **Kompetenznetz für akute und chronische Leukämien** integriert. Dieses Netzwerk wurde unter anderem geschaffen um Kompetenzzentren für die einzelnen Leukämieentitäten zu fördern und nach außen sichtbar zu machen.
- Die Studiengruppe ist nach dem großen Erfolg des nationalen Projekts auch essentiell an dem im Rahmen des **6.Rahmenprogramms von der Europäischen Union** geförderten Projekt European Leukemia Net beteiligt.
- Vertreter der Studiengruppe sind an Buchbeiträgen nationaler und internationaler **Standardwerke für Hämatologie** beteiligt und regelmäßig als Vortragende zu **Fortbildungsprogrammen nationaler und internationaler Kongresse** eingeladen.
- Die Studiengruppe hat zahlreiche **internationale Publikationen** auf höchstem Niveau nachzuweisen.

Damit erscheint zweifelsfrei belegt, dass die Studiengruppe, vertreten durch die Studienzentrale eine Expertengruppe für die ALL des Erwachsenen repräsentiert.

Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Hoelzer, Dr. N. Gökbuget Seite 2 von 9

2

Diese Expertengruppe wurde und wird mit öffentlichen Geldern unterstützt und steht als Ansprechpartner für wissenschaftliche Beratung in allen Fragestellungen, die die ALL des Erwachsenen betreffen explizit zur Verfügung. Dies ist in Fachkreisen national und international bekannt und wird umfänglich genutzt.

Umso unverständlicher ist es, dass die Studiengruppe durch das IQWiG vor Erstellung des Vorberichts nicht kontaktiert wurde.

II. Grundsätzliche Stellungnahme

Insgesamt begrüßt die Studiengruppe den Versuch einer evidenzbasierten Analyse der Ergebnisse der Stammzelltransplantation (SZT) bei ALL und nutzt die Gelegenheit eigene Daten und Literaturdaten kritisch zu überprüfen. Im Grundsatz unterstützen wir außerdem den Ansatz Transplantationsformen, für die keine ausreichende Evidenz vorliegt, künftig nur noch im Rahmen von Studien anzuwenden, sofern dann trotzdem die Finanzierung durch die Kostenträger gesichert ist.

Differenzen ergeben sich jedoch im Hinblick auf die zusammenfassende Beurteilung der verschiedenen Fragestellungen, die Methodik und auf die Fragestellungen für in Zukunft durchzuführende Studien.

Zu den einzelnen vom IQWiG bearbeiteten Fragestellungen bzw. dem Fazit ergeben sich aus unserer Sicht zur Transplantation bei ALL folgende Bemerkungen:

| | |
|--|--|
| 1. Fremdspender SZT: | Hier nehmen wir einen grundsätzlich anderen Standpunkt ein (s.unten) |
| 2. Autologe SZT | Wir unterstützen das Fazit und würden die Durchführung nur im Rahmen prospektiver Studien empfehlen sofern die Kostenübernahme gesichert ist: |
| 3. Nicht-myeloablative SZT: | Wir unterstützen das Fazit obwohl erhebliche Unterschärfen bei der wissenschaftlichen Bearbeitung vorliegen und würden die Durchführung nur im Rahmen von Studien empfehlen - sofern die Kostenübernahme gesichert ist. |
| 4. Ex-vivo-Manipulation von Stammzellpräparaten: | Wir unterstützen das Fazit und würden die Durchführung nur im Rahmen prospektiver Studien empfehlen sofern die Kostenübernahme gesichert ist: |

Aus zeitlichen Gründen (Veröffentlichung des Berichts zu Beginn der Ferienzeit mit nur dreiwöchiger Einspruchsfrist in den Ferien) sehen wir uns außerstande ein differenziertes Gegengutachten bzw. fundierte Studienberichte zu erstellen.

Aus den genannten Gründen werden wir unsere folgende Stellungnahme auf die Beurteilung der Fremdspender-Transplantation in Erstremission bei der ALL fokussieren.

Weitere Stellungnahmen – auch zur Bedeutung der SZT in fortgeschrittenen Stadien behalten wir uns vor.

III. Methodik

1. Evidence Based Medicine bei seltenen Erkrankungen

Die ALL des Erwachsenen ist mit einer Inzidenz von 1.1 pro 100.000 eine seltene Erkrankung und eine typische „Orphan Disease“. Dazu kommt, dass es sich um keine

Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

einheitliche Erkrankung handelt, sondern, dass zahlreiche Untergruppen vorliegen, die sich im Hinblick auf Verlauf, Prognose und sinnvolle Therapieansätze unterscheiden. Damit ist es selbst großen Studiengruppen oft nicht möglich ausreichend große Fallzahlen für randomisierte Studien in diesen Untergruppen zu rekrutieren. Es ist deshalb vorhersehbar, dass Methoden der EBM und insbesondere die Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien bei einer solchen Erkrankung nicht weiterführen. Eine negative Beurteilung einzelner Fragestellungen aufgrund fehlender Evidenz ist damit vorprogrammiert. Diese Erwartung wird durch den vorliegenden Bericht untermauert, der die genannte Methodik einsetzt und dabei **nur eine (!) Studie identifiziert hat, die methodisch akzeptabel war**, dann allerdings als nicht interpretierbar angesehen wurde.

Eine solche Methodik kann nur inadäquat sein, weil sie die gesamte klinische Forschung auf dem Gebiet der ALL unberücksichtigt läßt.

Wir weisen darauf hin, dass selbst Zulassungsbehörden wie FDA und EMEA mittlerweile adaptierte Zulassungsverfahren für Orphan Diseases durchführen. Sollte das IQWiG sich dieser Argumentation verschließen, müßten Patientenorganisationen und Öffentlichkeit entsprechend informiert werden, **weil durch strikte Anwendung von EBM künftig jede medizinische Intervention bei Orphan Diseases in Frage gestellt werden könnte.**

2. Wissenschaftlicher Ansatz

Der für die Analyse zugrundegelegte **wissenschaftliche Ansatz ist aus unserer Sicht inadäquat**, weil die Erkrankungsbiologie, relevante Fragestellungen der klinischen Forschung sowie Fragestellungen, Therapieansätze und Ergebnisse laufender klinischer Studien nicht berücksichtigt worden sind. Die rational begründete und **differenzierte Vorgehensweise bei der Indikationsstellung für die SZT**, wie sie Grundlage aller aktuellen Therapieansätze ist, wird vollkommen ignoriert. Im Wesentlichen handelt es sich um folgende Themenkomplexe:

- Prognosefaktoren und Risikogruppen bei ALL
- Historische Entwicklung der SZT bei ALL

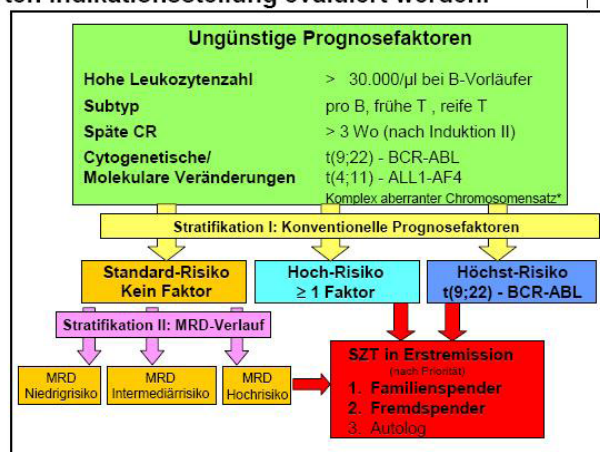
Prognosefaktoren und Risikogruppen

Die ALL ist keine einheitliche Erkrankung sondern es liegen Untergruppen vor, die durch klinische, immunologische, zytogenetische und molekulargenetische Marker charakterisiert sind. Einige dieser Faktoren dienen als Prognosefaktoren und identifizieren innerhalb der ALL Hoch- und Höchststrisiko-Patienten mit einem signifikant höheren Rezidivrisiko unter Chemotherapie ¹. Die aktuell angewandten Prognosefaktoren der GMALL-Studiengruppe sowie die daraus resultierende Indikation für SZT sind in Abb.1 zusammengefaßt:

- Die Indikation für eine SZT besteht nur bei Hoch- und Höchststrisikopatienten.
- Bei Standardrisikopatienten, die einen Anteil von etwa 50% haben, wird in Erstremission keine SZT empfohlen (Ausnahme: ungünstiger MRD-Verlauf)

Der Stellenwert der SZT (Familien- oder Fremdspender) kann daher nur unter Berücksichtigung dieser risikoadaptierten Indikationsstellung evaluiert werden.

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



Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

Historische Entwicklung der Stammzelltransplantation bei ALL

In den GMALL-Studien ebenso wie in anderen internationalen Studien wurde die SZT zunächst von Familienspendern und nur bei Hoch- und Höchststrisiko-Patienten untersucht (Abb.2).

Die SZT als therapeutische Intervention wurde eingeführt, weil das

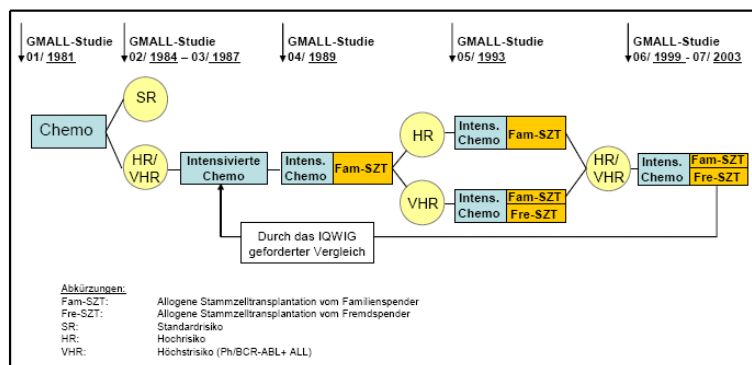
- **Langzeitüberleben mit Chemotherapie für Hochrisiko-Patienten unter 30%** und für
- **Höchststrisikopatienten (Ph/BCR-ABL+ ALL) unter 10%** lag (siehe Literaturanalyse unten). Andere Studiengruppen verfolgten ein erweitertes Indikationsspektrum und prüften eine allogene SZT bei allen Patienten mit Familienspender. Die Ergebnisse der letztgenannten Studien mit der sog. „genetischen Randomisierung“ unterschieden sich für Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten:
- In der Gesamtgruppe erbrachte die Familienspender-SZT keine signifikant besseren Ergebnisse als die Chemotherapie (zusammengefasst in ²).
- **In der Gruppe der Hochrisiko-Patienten zeigte sich jedoch eine Überlegenheit der allogenen Familienspender-SZT gegenüber der Chemotherapie.**

Das o.g. 2006 veröffentlichte o.g. Evidenz-basierte Review ² und eine ebenfalls 2006 erschienene Meta-Analyse dokumentieren dieses Ergebnis ³.

In der Folge dieser Ergebnisse wurde der Spenderpool erweitert und die Fremdspender-Transplantation zunächst bei Höchststrisiko-Patienten ohne Familienspender als alternative Option eingesetzt (seit 1993 in den GMALL-Studien).

Nachdem gezeigt werden konnte, dass **Fremdspender- und Familienspender-SZT in der Gruppe der Höchststrisiko-Patienten mindestens gleichwertige Ergebnisse bringen** wurde die Indikation für die Fremdspender-SZT auf alle Hochrisiko-Patienten erweitert. Die genannte Sequenz lässt sich auch anhand der Ergebnisse der konsekutiven GMALL-Studien demonstrieren.

Abb.2: Historische Entwicklung sukzessiver Studiengenerationen zur Prüfung der Familien- und Fremdspender-SZT bei ALL



Procedere im internationalen Maßstab

Die Integration der Fremdspender-SZT in die laufenden europäischen ALL-Studien ist in Tab. 1 dargestellt. Hierbei ist folgendes festzustellen:

- **alle aktuellen großen europäischen Studien schließen bei Hochrisiko-Patienten Familien- und Fremdspender-SZT ein**
- **die Prüfung der Fremdspender-SZT im Vergleich zu Chemotherapie und/oder Familienspender-SZT ist nicht Gegenstand dieser Studien**
- Die **Überlegenheit der Fremdspender-SZT gegenüber Chemotherapie und die Gleichwertigkeit mit Familienspender-SZT wird vielmehr vorausgesetzt.**

Tab.1: Integration der Fremdspender-SZT in den europäischen ALL-Studien

| Studien- gruppe | Protokoll | Indikation für SZT in CR1 | Spender |
|------------------------------|-----------------------|------------------------------|---|
| GIMEMA Italien | GIMEMA ALL 0904 | Hochrisiko | HLA-kompatibler Familien- oder Fremdspender |
| GRAALL Frankreich | GRAALL 02/2005 | Hochrisiko | HLA-kompatibler Familien- oder Fremdspender |
| NILG Italien | NILG-ALL 09/00 | Hochrisiko | HLA-kompatibler Familien- oder Fremdspender |
| PETHEMA Spanien | PETHEMA LAL-AR- 03 | Hochrisiko | HLA-kompatibler Familien- oder Fremdspender, Nabelschnurblut-Spender oder nicht-myeloablative SZT |

Quelle: www.leukemianet-org

3. Methodik bei der Analyse von Transplantationsergebnissen

Der in dem Vorbericht des IQWiG als Voraussetzung für eine evidenzbasierte Analyse geforderte Vergleich von Fremdspender-SZT und Chemotherapie kann nicht erfolgen.

Eine Rückführung auf diesen Vergleich ist angesichts der historischen Entwicklung wissenschaftlich und **ethisch nicht vertretbar**, weil die extrem ungünstigen Ergebnisse der Chemotherapie bei Hoch- und Höchststrisiko-Patienten hinlänglich bekannt sind und diese Studien nicht wiederholt werden können. Dies entspräche einer Rückführung auf eine längst überkommene Therapiestrategie (siehe Abb.2). Deshalb wurde und wird ein solcher Vergleich weltweit nicht durchgeführt und nicht geplant. **Kein Patient mit Hoch- oder Höchststrisiko-ALL wäre angesichts der bekannt ungünstigen Ergebnisse der Chemotherapie zu einer Studienteilnahme bereit.** Es wäre unmöglich einen Sponsor, eine Finanzierung oder ein Ethik-Votum für eine solche Studie zu erlangen.

Damit geht der Vorbericht von falschen Grundvoraussetzungen und einem nicht durchführbaren methodischen Ansatz aus.

Die Studien nach denen mit EBM-Methoden gesucht wurde, gibt es nicht und wird es aus den genannten Gründen nicht geben.

IV. Therapieergebnisse bei Hoch- und Höchststrisiko-Patienten in der Literatur**1. Ergebnisse der Chemotherapie bei Hoch- und Höchststrisiko-Patienten**

Ergebnisse der Chemotherapie bei ALL-Patienten, ohne SZT, können aus historischen Studien (Publikation bis ca. 2002) entnommen werden. Tab.2 zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit des Leukämiefreien-Überlebens (LFS) bzw. Gesamtüberlebens in diesen Studien bei median 32% lag. Dies gilt jeweils für die gesamte Patientenpopulation ohne Berücksichtigung von Risikofaktoren. Daraus kann geschlossen werden, dass die Ergebnisse für Hochrisiko- und Höchststrisiko-Patienten noch ungünstiger waren. Tab.3 zeigt die Ergebnisse publizierter Studien mit Chemotherapie bei Höchststrisiko-Patienten (Ph/BCR-ABL positive ALL). Das Langzeitüberleben lag bei 5% bei einer medianen Überlebenszeit von 8.5 Monaten.

Diese bekannten **Überlebensraten mit Chemotherapie bei Hochrisiko-Patienten (<30%)** und **Höchststrisiko-Patienten (<10%)** müssen mit den Ergebnissen der Familien- und Fremdspender-SZT in Erstremission verglichen werden.

2. Ergebnisse der Familienspender-Transplantation

Grosse prospektive Therapiestudien mit genetischer Randomisation für allogene Familienspender-SZT in Erstremission zeigen Überlebensraten von 41-51%^{4 5 6 7 8} für die Gesamtkohorte aller Patienten mit Spender, 35-75% für Hochrisikopatienten mit Spender^{9 10} und 55% für tatsächlich allogenen transplantierte Patienten¹¹. Dies entspricht auch den Daten großer Transplantationsregister für Familienspender-SZT in Erstremission. Das IBMTR berichtet eine Überlebensrate von 48% nach 3 Jahren und das EBMT 49% (Tab. 4)

Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

Diese Analysen haben demonstriert, dass die globalen Ergebnisse der Familienspender-Transplantation, die aus historischen Gründen vorwiegend bei Hoch- und Höchststrisikopatienten durchgeführt wurde, denen der Chemotherapie bei Hoch-/Höchststrisiko-Patienten klar überlegen ist und auch die Analyse der genetischen Randomisierung (siehe oben) bestätigt die Überlegenheit der Familienspender-Transplantation.

Tab. 2: Gesamtergebnisse historischer ALL-Studien ohne SZT (>100 Patienten)

| Studiengruppe | Jahr | N | CR-Rate | LFS |
|--------------------------|---------|-------------|-------------|-------------|
| Kantarjian, Cortes et al | 1990,99 | 227 | 75% | 23% |
| Llu.-Gonal. et al | 1991 | 137 | 80% | 20% |
| Llu.-Gonal. et al | 1991 | 145 | 78% | 34% |
| Cuttner et al | 1991 | 164 | 64% | 18% |
| Ellison et al | 1991 | 277 | 64% | 29% |
| Linker et al | 1991,97 | 109 | 88% | 42% |
| Bassan et al | 1992 | 212 | 71% | 32% |
| Cassileth et al | 1992 | 247 | 65% | 17-35% |
| Hoelzer et al | 1993 | 368 | 74% | 35% |
| Hoelzer et al | 1993 | 562 | 75% | 39% |
| Kant,Cortes et al | 1993,98 | 204 | 91% | 44% |
| Durrant et al | 1993 | 266 | 68% | 22% |
| Larson et al | 1995 | 197 | 85% | 30% |
| Mandelli et al | 1996 | 767 | 82% | 34% |
| Mandelli et al | 1996 | 358 | 79% | 25% |
| Durrant et al | 1997 | 114 | | 28% |
| Larson et al | 1998 | 198 | 85% | 40% |
| | | 4552 | 76%* | 32%* |

Tab. 3: Ergebnisse historischer ALL-Studien ohne SZT bei Ph/BCR-Abl+ ALL

| Autor | Jahr | N | CR-Rate | Gesamt-überleben | Mediane Remissions-Dauer |
|------------------|------|------------|-------------|------------------|--------------------------|
| Gaynor et al | 1988 | 18 | 72% | 0% at 3 y | 7 |
| Bloomfield et al | 1990 | 18 | 44% | <10% | 10 |
| S.-Walker et al | 1991 | 23 | 64% | 15% at 2 y | 7 |
| Ohyashiki et al | 1991 | 7 | 71% | nr | 9 |
| Götz et al | 1992 | 25 | 76% | 6% at 3 y | 9 |
| Westbrook et al | 1992 | 17 | 71% | nr | 10 |
| Hoelzer et al | 1993 | 103 | 75% | 10% | 9 |
| Fiere et al 1993 | 1993 | 58 | 57% | 0% at 4 y | 5 |
| Scherrer et al | 1994 | 7 | 86% | 0% at 5 y | 18 |
| Larson et al | 1995 | 30 | 70% | 0% at 3 y | 9 |
| Cuttner et al | 1991 | 12 | 75% | nr | 10 |
| Linker et al | 1991 | 10 | 70% | nr | 11 |
| Kantarjian et al | 1991 | 27 | 56% | nr | 5 |
| Cassileth et al | 1992 | 12 | 58% | nr | 5 |
| Mandelli et al | 1993 | 29 | 76% | 16% at 3 y | 11 |
| Stryckmans et al | 1994 | 19 | 68% | 16% at 2 Y | |
| Charrin et al | 1996 | 127 | 59% | 0% at 3 y | 5 |
| Annino et al | 1998 | 12 | 100% | nr | 44 |
| Faderl et al | 1998 | 29 | 90% | nr | 11 |
| | | 583 | 64%* | 5%* | 8,5 |

* Gewichteter Mittelwert; (Referenzen bei den Autoren verfügbar)

3. Ergebnisse der Fremdspender-Transplantation

Aufgrund von Registerdaten ergibt sich für die Fremdspender-Transplantation eine Überlebensrate von 42% nach 3 Jahren nach IBMTR bzw. 40% nach EBMT-Daten (Tab.4). Auch hierbei handelt es sich vorwiegend um Hoch- und Höchststrisikopatienten.

Der IQWIG-Vorbericht zitiert selbst EBMT-Daten mit einem Gesamtüberleben von 49% für Fremdspender-SZT in Erstremission und einem LFS von 43% (Seite 34). **Diese Zahlen**

Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

sollten überprüft werden. 1574 Fremdspender-Transplantationen bei der ALL des Erwachsenen in Erstremission wurden nach unserer Einschätzung im EBMT nicht registriert.

4. Vergleich von Familien- und Fremdspender-Transplantation

In großen Studiengruppen gleichen sich die Ergebnisse der Fremdspender-SZT denen der Familienspender-SZT und übersteigen sie auch zahlenmäßig. Eine der größten Studien mit prospektiv durchgeführter SZT bei ALL in Erstremission zeigte bei 321 Patienten mit Familienspender-SZT ein Überleben von 55% (Standard- und Hochrisiko-ALL) und bei 67 Patienten mit Fremdspender-SZT (Ph/BCR-ABL+ ALL ohne Familienspender) von 46% ¹¹. Wenn man die unterschiedlich definierten Patientengruppen mit einem höheren Anteil von Hochrisiko-Patienten in der Fremdspender-SZT in Betracht zieht, sind die Ergebnisse gleichzusetzen. Auch eine Studie aus 9 deutschen Zentren zeigte bei Patienten in CR1 mehr unverwandte Transplantationen als Familienspender-SZT (60% versus 27%). Für das LFS konnte kein Unterschied festgestellt werden (45% versus 42%) ¹². Eine Analyse der prospektiven GMALL-Studie 05/93 zeigte für Familienspender-SZT ein Gesamtüberleben von 34% im Vergleich zu 51% für Fremdspender-SZT; während die TRM vergleichbar war, wurden nach Familienspender-SZT mehr Rezidive beobachtet ¹³. In der Nachfolgestudie lag die Familienspender-SZT bei 53% und die Fremdspender-SZT bei 44% und hatte einen zahlenmäßig größeren Anteil ¹⁴. Aktuelle Daten der laufenden Studie finden sich unten.

Auch die Registerdaten bestätigen die Gleichwertigkeit von Familienspender- und Fremdspender-SZT (Tab.4) und die Ergebnisse beider Ansätze sind den aus der Literatur bekannten Ergebnissen mit Chemotherapie bei Hochrisiko-Patienten überlegen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Fremdspender-SZT überwiegend bei Hochrisiko-Patienten durchgeführt wurde und dass sich die Ergebnisse aufgrund verbesserter Typisierung, Supportivtherapie usw. in jüngeren Berichtszeiträumen weiter verbessern. Eine differenzierte Analyse der Familien- und Fremdspender-SZT bei ALL in Erstremission kann vom EBMT sicher zur Verfügung gestellt werden.

Tab.4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem IBMTR und EBMT-Register für Familien- und Fremdspender-SZT bei der ALL des Erwachsenen in Erstremission

| | IBMTR* | | EBMT** | |
|-----------------|--------|------------|--------|------------|
| | N | Überleben* | N | Überleben* |
| Familienspender | 886 | 48% | 1435 | 49% |
| Fremdspender | 314 | 42% | 150 | 40% |

* Quelle: IBMTR Summary Slides 1996-2001, Patienten > 20 Jahre; www.ibmtr.org)

** Quelle: EBMT, Acute Leukemia Working Party, 1990-2000

Aus der Literaturanalyse und den Registerdaten lässt sich für Hoch- und Hochrisikopatienten zusammenfassend schließen:

- **Familienspender-SZT ist der Chemotherapie überlegen**
- **Fremdspender-SZT ist mit Familienspender-SZT gleichwertig**
- **Damit ist die Fremdspender-SZT der Chemotherapie überlegen**

Die Möglichkeit zu diesem indirekten Schluss wird in dem Vorbericht zwar angesprochen (Seite 153) dann jedoch verworfen, weil keine „kontrollierten“ Studien vorliegen. Diese sind aber, wie bereits ausführlich diskutiert, weder sinnvoll noch möglich.

5. Expertenmeinung

In einer Übersichtsarbeit der EBMT von 2006 ¹⁵ werden die momentane europäische Praxis der Transplantation und die Empfehlungen für den Einsatz verschiedener Transplantationsformen diskutiert. Hierbei wird für ALL in Erstremission die Familien- und Fremdspender-Transplantation differenziert für Hoch- und Hochrisiko- sowie Standardrisiko-Patienten betrachtet. **Diese differenzierte Betrachtungsweise ist Standard und wird in dem IQWiG-Vorbericht vollkommen ignoriert.**

Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

Standardrisiko

- Familienspender-SZT wird als „developmental“ eingestuft. Dies entspricht der Durchführung nur im Rahmen von Studien.
- Fremdspender-SZT wird als „generally not recommended“ angesehen.

Hoch-/Höchstrisiko

- Familien- und Fremdspender-SZT werden als Therapiestandard angesehen !

V. Studienanalyse der GMALL-Studiengruppe

Die GMALL-Studiengruppe kann die o.g. Registerdaten zum Therapieergebnis nach allogener Familien- oder Fremdspender-SZT durch eigene Daten ergänzen. Besonders hervorzuheben ist, dass es sich ausschließlich um Patienten mit Hochrisiko-B-Vorläufer-ALL und um Höchststrisiko-ALL handelt, deren Ergebnisse mit den bereits zitierten Daten der Chemotherapie aus der Literatur verglichen werden können.

Aus diesen Analysen ergibt sich:

- Überlegenheit der allogenen SZT (Familien- oder Fremdspender) in der Studie 06-07 für Hoch- und Höchststrisiko-Patienten gegenüber der Chemotherapie
- Vergleichbare Ergebnisse für allogene Familien- und Fremdspender-SZT für Hoch- und Höchststrisiko-Patienten in der Studie 06-07

Tab.4: Gesamtüberleben von Patienten mit allogener Stammzelltransplantation in Erstremission in den ALL-Studien 06/99-07/03

| Subgruppe | Allo Familienspender | | Allo Fremdspender | |
|---------------|----------------------|------------|-------------------|------------|
| | N | Überleben* | N | Überleben* |
| Hoch-Risiko | 39 | 51% 3y | 50 | 56% 3y |
| - c/pre B | 25 | 40% 3y | 27 | 44% 3y |
| - pro B | 14 | 69% 3y | 23 | 70% 3y |
| Höchst-Risiko | 37 | 49% 3y | 61 | 47% 3y |

* Überlebenschancen berechnet nach Kaplan-Meier.

VI. Zusammenfassung und Vorschlag

Fremdspender-SZT bei ALL

Widerspruch aus folgenden Gründen:

- Ungeeignete Fragestellung: Chemotherapie versus Fremdspender-SZT
- Ungeeigneter angewandter und geforderter methodischer Ansatz
- Fehlende Berücksichtigung wesentlicher Studienergebnisse
- Fehlende Berücksichtigung von Risikofaktoren
- Fehlende Berücksichtigung gängiger klinischer Praxis und Expertenmeinung (national und international)

Aus den genannten Gründen wird der Vorschlag gemacht, die Entscheidung über die Frage der Fremdspender-SZT auszugliedern und ggf. erneut mit einem sinnvollen Ansatz zu evaluieren. Diesen Analysen muss eine andere Fragestellung zugrundegelegt werden. Dies sollte in Zusammenarbeit mit der Studiengruppe erfolgen.

Autologe SZT bei ALL

Diese Intervention wird im Rahmen laufender Studien der GMALL-Studiengruppe untersucht

Gökbuget/Hoelzer (21.7.2006)

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Hoelzer, Dr. N. Gökbüget Seite 9 von 9

9

Nicht-myeloablative SZT bei ALL

Diese Intervention wird im Rahmen laufender Studien der GMALL-Studiengruppe überprüft

Ex-vivo Manipulation von Transplantaten bei ALL

Diese Verfahren sollten im Rahmen von Studien geprüft werden.

Insgesamt irritiert uns das generelle Vorgehen des IQWiG mit dem sowohl der internationale Stand der Forschung als auch die national vorliegende, mit öffentlichen Mittel geförderte Kompetenz von Studiengruppen und Netzwerken ignoriert wird.

Frankfurt, den 21.7.2006



Prof. Dr. D. Hoelzer



Dr. N. Gökbüget

Referenzen

1. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988;71:123-131.
2. Hahn T, Wall D, Camitta B et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1-30.
3. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006
4. Sebban C, Lepage E, Vernant J-P et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. *J Clin Oncol* 1994;12:2580-2587.
5. Thomas X, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:4075-4086.
6. Takeuchi J, Kyo T, Naito K et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002;16:1259-1266.
7. Gupta V, Yi QL, Brandwein J et al. The role of allogeneic bone marrow transplantation in adult patients below the age of 55 years with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a donor vs no donor comparison. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:397-404.
8. Labar B, Suci S, Zittoun R et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients <or=50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004;89:809-817.
9. Hunault M, Harousseau JL, Delain M et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004;104:3028-3037.
10. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005;90:1346-1356.
11. Goldstone AH, Lazarus HJ, Richards SM et al. The Outcome of 551 1st CR Transplants in Adult ALL from the UKALL XII/ECOG 2993 Study. *Blood* 2004;104:615.
12. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004;22:2816-2825.
13. Arnold R, Bunjes D, Ehninger G et al. Allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical sibling donor in high risk ALL patients is less effective than transplantation from unrelated donors. *Blood* 2002;100:77a (abstract 279).
14. Arnold R, Beelen D, Bunjes D et al. Phenotype Predicts Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Adult High Risk ALL Patients. *Blood* 2003;102:abstract #1719.
15. 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 Transplant.* 2006;37:439-449.

Gökbüget/Hoelzer (21.7.2006)

16. Prof. Dr. E. Holler

Organisation:

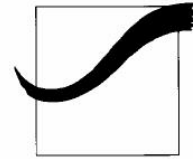
Abteilung Hämatologie u. Internistische Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg

Stellungnahme: Prof. Dr. E. Holler Seite 1 von 1



UNIVERSITÄT
REGENSBURG

KLINIKUM



Klinikum der Universität Regensburg
Station 21, 93042 Regensburg

ABT. HÄMATOLOGIE U. INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
Leiter: Univ. Prof. Dr. R. Andreasen

Herrn Prof Dr T Sawicki
Institutsleiter
IQWiG

51105 Köln

Station 21

Knochenmarktransplantation
Hämatologisch-onkologische Intensivüberwachung
Tel.: 0941/944-5521/5529/5530
Fax: 0941/944-5534
Poliklinik: 0941/944-5510
KMT-Ambulanz: 0941/944-5507

Oberarzt: Prof. Dr. E. Holler

Tel.: 0941/944-5570 oder -5542
Fax: 0941/944-5543
e-mail: ernst.holler@klinik.uni-regensburg.de

Regensburg, den 17.7.2006

Betr: Stellungnahme zum vorläufigen Bericht des IQWiG – Stammzelltransplantation bei AML und ALL

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

mit Befremdung habe ich die Stellungnahmen in dem o.g. Bericht zur unverwandten Stammzelltransplantation bei AML und ALL gelesen und möchte mir deshalb erlauben, auch meinerseits eine Stellungnahme abzugeben:

Im Bericht wird auf das Fehlen relevanter randomisierter Studien zur unverwandten Transplantation hingewiesen: Aus ärztlicher und ethischer Sicht ist es zunächst nicht nur nicht einfach, sondern schwer vertretbar, bei Vorliegen eindeutiger Daten zur Transplantation von HLA-identischen Familienspendern und Identifizierung eines HLA-gematchten Fremdspenders einen Patienten mit intermediärem bzw Hochrisiko einer AML zur Teilnahme an einer Studie, die den Verzicht auf eine Transplantation untersucht, nahezu legen. Die Alternative, eine vergleichende Studie zwischen HLA-identischer Geschwister- und HLA-gematchter Fremdspendertransplantation durchzuführen, wäre angesichts möglicher Vorteile der unverwandten Transplantation beim Graft-versus-Leukämie Effekt sicher sinnvoll, müsste aber dann auch auf Grund der a priori höheren Kosten erst einmal durch die Kostenträger akzeptiert werden.

Im weiteren wird im Gutachten darauf verwiesen, dass nicht ausreichend valide Daten zur Fremdspendertransplantation bei akuten Leukämien publiziert sind. Neben der Tatsache, dass jetzt auch randomisierte Daten einer pädiatrischen Studie (Eapen et al, JCO 2006, 24,1) vorliegen, erscheint es mir nicht verständlich, dass weder auf die großen Analysen von Petersdorf und Flomenberg, die auch ausreichend große Kohorten mit akuten Leukämien enthalten, zurückgegriffen wurde noch die gut publizierten Arbeiten zum Vergleich von Cord Blood Transplantation und unverwandter Transplantation aus dem New England Journal of Medicine (Rocha et al, NEJM 351,22 und Laughlin et al, NEJM 351,22, beide 2004) herangezogen wurden.

Insgesamt beruht deshalb meiner Meinung nach die Aussage des Gutachtens zur unverwandten Transplantation bei akuten Leukämien auf einer nicht im Sinne des Patienten durchgeführten unverständlich und unbegründet restriktiven Auswahl, die moniert werden muss.

Die Tatsache, dass durch das Gutachten das Einbringen der Patienten in die großen Studien gefordert wird, ist allerdings ein durchaus begrüßenswerter Effekt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof Dr E Holler

17. Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe

Organisation:

III. Med. Klinik, Universitätsklinikum Mainz

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 1 von 9

JOHANNES GUTENBERG – UNIVERSITÄT MAINZ
KLINIKUM GEMEINNÜTZIGE ANSTALT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

III. Medizinische Klinik und Poliklinik

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Ch. Huber

EINGEGANGEN 21. Juli 2006

55101 Mainz
Telefon (0 61 31) 17-1
Telefax (0 61 31) 47 66 78
(0 61 31) 37 72 52

An das
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Aktenzeichen

Tel.-Durchwahl 17- 2712

Datum 18.07.06

**Betr.: Vorbericht (Version 1.0, Stand 22.06.2006) zur
„Stammzelltransplantation bei den Indikationen akute lymphatische Leukämie
und akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen“.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in dem oben genannten Bericht kommen sie zu dem Ergebnis, dass es

***keinen Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation
mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemo-
therapie bei AML gebe. Entsprechende Studien hierzu seien nicht
identifiziert worden.***

Diese Schlussfolgerung halten wir für nicht korrekt und möchten dies im Folgenden detailliert darzustellen versuchen. Grundlage unserer Diskussion sind die im Literaturverzeichnis aufgeführten Publikationen 1) – 6), die unserer Stellungnahme als Volltext beigelegt sind.

Einleitung:

Um ein ausgewogenes Nutzen-Risiko-Verhältnis zu wahren, ist eine allogene Stammzelltransplantation mit ihrer hohen Mortalität und Morbidität ethisch nur dann vertretbar, wenn die zugrunde liegende Erkrankung durch eine konventionelle Behandlung keine oder äußerst geringe Chance auf Heilung hat.

Bankverbindung: Sparkasse Mainz BLZ 55050120 Konto-Nr. 75

Das Klinikum befindet sich in der Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz. – Sie erreichen das Klinikum vom Hauptbahnhof Mainz mit den Buslinien 62, 63, 66, 71 und 73.

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 2 von 9

Konventionelle Chemotherapie:

Diesem Grundsatz entsprechend wird die Notwendigkeit zur Transplantation mit unverwandten Spenderzellen derzeit nur gesehen, wenn

- 1) bei *Erstdiagnose* ein hohes Rezidivrisiko besteht
- 2) nach einer adäquaten Primärbehandlung ein *Rückfall* auftritt.

Das Hochrisikoprofil bei *Erstdiagnose* wird vornehmlich durch die zytogenetischen Aberrationen charakterisiert. Große internationale Studien belegen die extrem schlechten Heilungschancen von Patienten, die dieser Risikogruppen angehören, mit konventioneller Chemotherapie (1,2). Abbildung 1 stellt die wichtigsten Ergebnisse aus beiden Arbeiten graphisch nebeneinander dar.

Im Fall einer *Rezidives* liegen die 4-Jahres Überlebensraten unter 10% (3). Tritt ein *Frührezidiv* auf, so besteht keinerlei Chance auf Heilung (4). Abbildung 2 veranschaulicht die wichtigsten Daten aus den Arbeiten (3) und (4).

Transplantation mit Stammzellen eines unverwandten Spenders:

Die detaillierteste Publikation zur unverwandten Stammzelltransplantation bei Patienten mit AML stammt aus dem Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle. Die Überlebensdaten sind aufgeschlüsselt nach dem Zeitpunkt der Transplantation: 1. komplette Remission bei Hochrisikopatienten, 2. komplette Remission, nachfolgende Remissionen sowie primäre Induktionsversager (5). Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse in graphischer Form. Die von ihnen geübte Kritik an dieser Studie: „Studie mit refraktären Patienten, in der der Endpunkt gesamtüberleben für weniger als 2 AML-bzw. ALL-Patienten ausgewertet wurde“ ist unseres Erachtens somit nicht gerechtfertigt.

Eine zweite Veröffentlichung der Leukemia Working Party der European Blood and Marrow Transplant Group umfasst 317 Patienten mit AML sowie 267 Patienten mit ALL, von denen allein 387 in 2. CR oder noch weiter fortgeschrittener Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation waren (6) (Abb. 4). Die Größe dieses Patientenkollektives ist beachtlich, die Überlebensdaten für dieses Risikoprofil ebenfalls. Es besteht sicherlich die Möglichkeit, in Zusammenarbeit mit der EBMT eine getrennte Auswertung der AML-Patienten zu kommen.

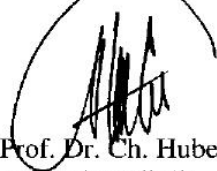
In Deutschland werden Patienten mit akuter myeloischer Leukämie zur Sicherung der Behandlungsqualität innerhalb von multizentrischen Studien behandelt, die wiederum ihrerseits in dem Kompetenznetz „akute und chronische Leukämien“ zusammengefasst sind. Die allogene Stammzelltransplantation ist integrativer Bestandteil dieser Prüfprotokolle, ihre Indikationen basieren auf den Ergebnissen der konventionellen Therapie, d. h. die allogene SZT wird dort eingesetzt, wo keine oder nur sehr geringe Heilungschancen mit Chemotherapie zu erwarten sind. Abbildung 5 zeigt ihnen die noch unveröffentlichten Langzeitüberlebensdaten für Patienten mit akuter myeloischer Leukämie aus der III. Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Mainz. Die III. Medizinische Klinik ist derzeit der AML-Studiengruppe in Ulm angeschlossen. Diese verfügt über die korrespondierenden Daten zur konventionellen Therapie.

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 3 von 9

Wir dürfen unsere Stellungnahme wie folgt zusammenfassen:

- 1) 2/3 der Patienten mit AML und einer Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation haben keinen Geschwister-Spender
- 2) Die Ergebnisse mit konventioneller Therapie in den Hochrisikogruppen primär und nach Auftreten eines Krankheitsrückfalles sind so schlecht, dass eine allogene SZT mit einem unverwandten Spender die einzige Chance auf Heilung ist.
- 3) Unseres Erachtens gibt es mit Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse überzeugende Evidenz für den Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei Patienten mit AML
- 4) Eine Randomisation in diesem Patientenkollektiv ist ethisch nicht zu rechtfertigen.
- 5) Wir bitten sie daher ihre Position zu der genannten Indikation zu revidieren.

Mit freundlichen Grüßen



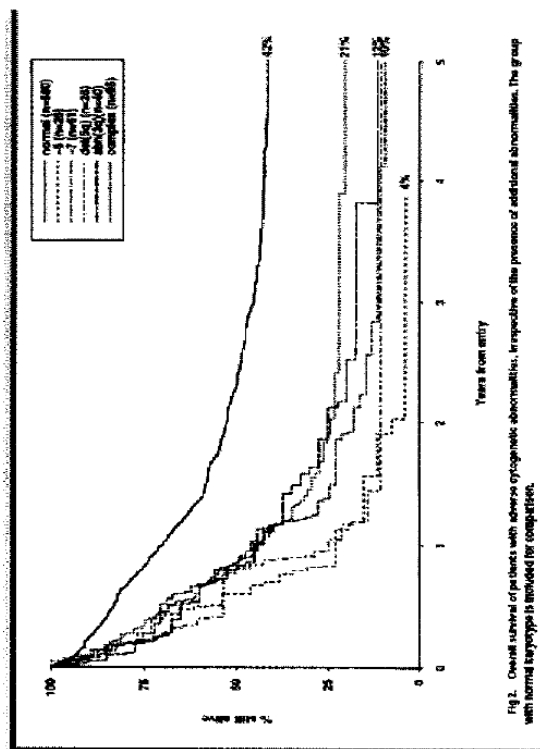
Prof. Dr. Ch. Huber
Leiter der Klinik



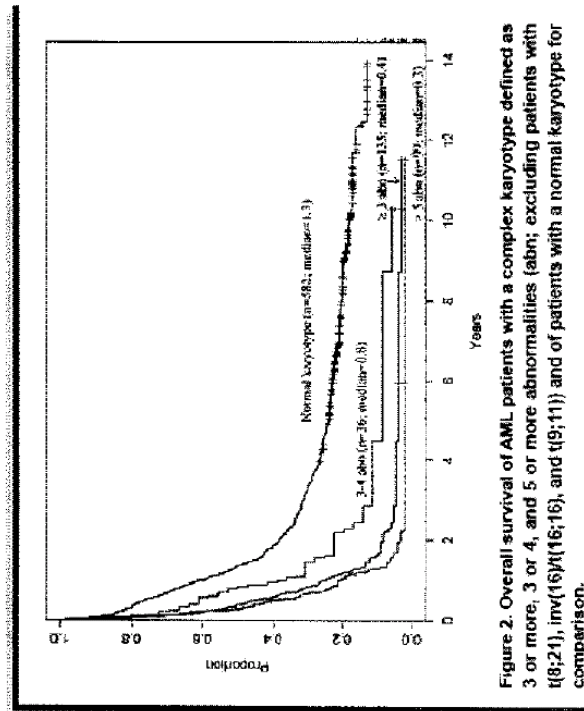
Dr. med. Dipl. Biol. K. Kolbe
Ltd. OÄ Stammzelltransplantation

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 4 von 9

Abbildung 1:



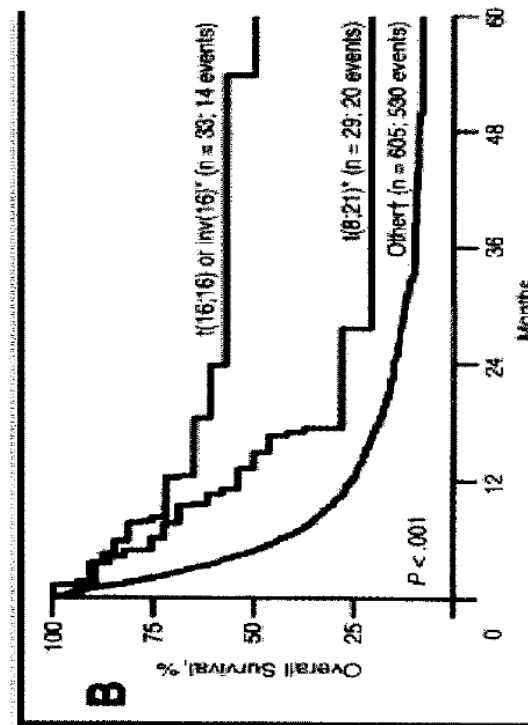
(MRC AML 10 Trial: Blood 1998; 92 : 2322)



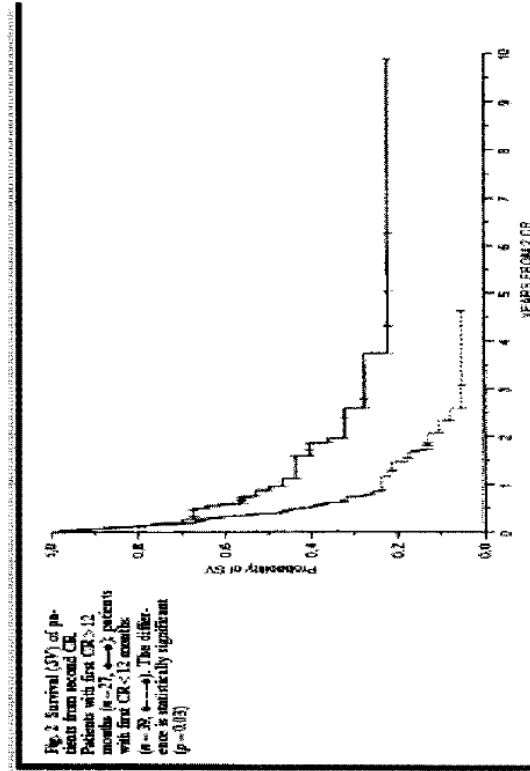
(CALGB 8461: Blood 2002; 15 : 4325)

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 5 von 9

Abbildung 2:



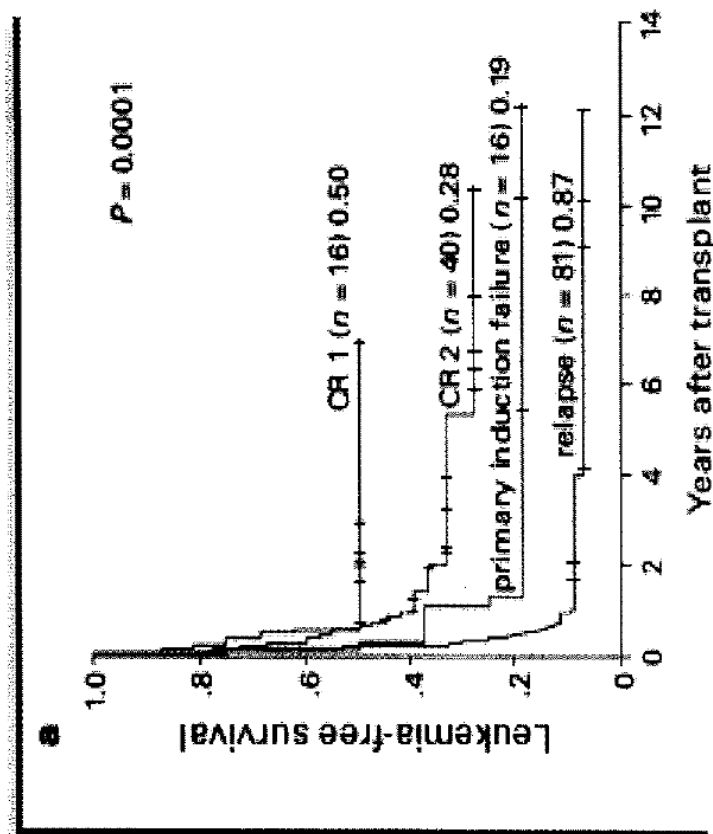
(Breems DA: J Clin Oncol 2005; 23: 1969)



(Thalhammer et al.: Ann Hematol 1996; 72: 216)

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 6 von 9

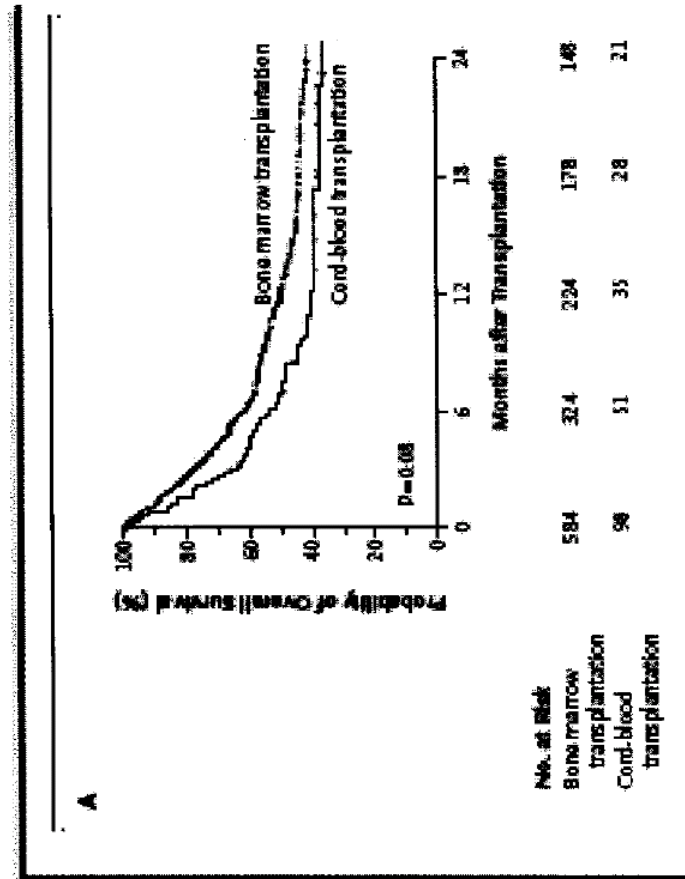
Abbildung 3:



(Sierra et al: BMT 2000; 26: 397)

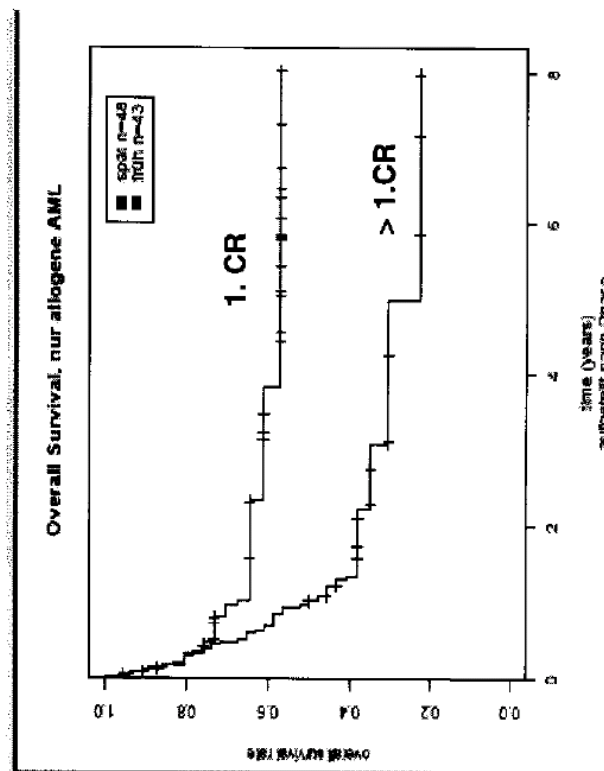
Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 7 von 9

Abbildung 4:

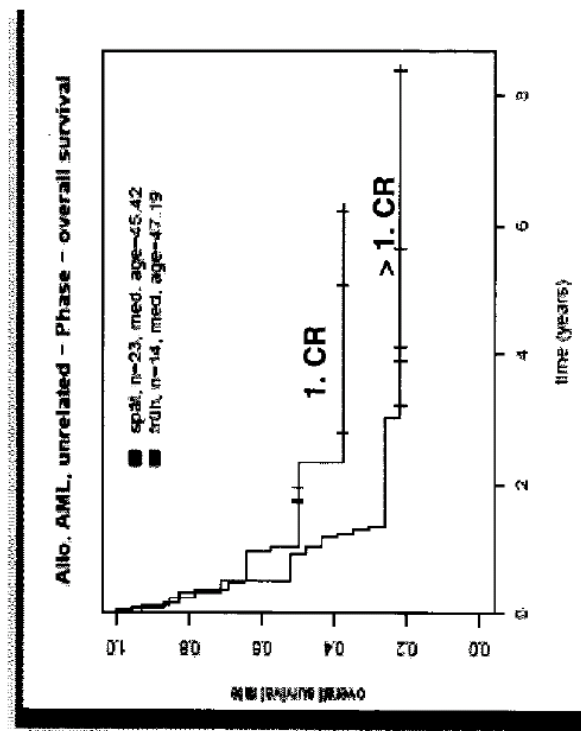


(Rocha et al.: N Engl J Med 2004; 22: 2276)

Abbildung 5: Unveröffentlichte Daten aus der III. Medizinischen
Klinik der Universitätsklinik Mainz



Überleben nach allogener SZT bei Patienten mit AML in 1. CR sowie fortgeschrittenen Krankheitsstadien (> 1. CR)



Überleben nach unverwandter SZT bei Patienten mit AML in 1. CR sowie fortgeschrittenen Krankheitsstadien (> 1. CR)

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Huber, Dr. K. Kolbe Seite 9 von 9

Literaturverzeichnis:

- 1) Grimwade D et al.: The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92: 2322-2333
- 2) Byrd JC et al.: Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 15: 4325-4336
- 3) Breems DA et al.: Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1969-1978
- 4) Thalhammer F et al.: Duration of second complete remission in patients with acute myeloid leukemia treated with chemotherapy: a retrospective single center analysis. *Ann Hematol* 1996; 72: 216-222
- 5) Sierra J et al.: Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 397-404
- 6) Rocha et al.: Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adult with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 22: 2276-2285.

18. Prof. Dr. C. Junghanß

Organisation:

Abt. Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Rostock

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Junghanß Seite 1 von 1

Von: Christian Junghans [christian.junghans@med.uni-rostock.de]
Gesendet: Dienstag, 25. Juli 2006 10:09
An: n05-03a@iqwig.de; sekretaer@dgho.de
Betreff: Stellungnahme zum Vorbericht

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit möchte ich zu Ihrem Bericht: /Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen - Vorbericht - (vorläufige Nutzenbewertung) [Auftrag N05/03-A] //Version 1.0, Stand: 22.06.2006 /Stellung nehmen.

In dem Bericht werden die Indikationen ALL und AML für nicht-verwandte Stammzelltransplantation mit konventioneller und reduzierter Konditionierung untersucht. Der Bericht subsumiert, daß ein Nutzen der Transplantation in den erwähnten Indikationen nicht bewiesen ist und kommt auf S. 155 auf den Schluß: Die Durchführung einer Stammzelltransplantation in den hier untersuchten Modifikationen bei Patienten mit einem nicht-refraktären Verlauf einer AML oder ALL außerhalb kontrollierter klinischer Studien erscheint gegenwärtig nicht gerechtfertigt.

Ich stimme Ihrer Schlussfolgerung nicht zu, da aus meiner Sicht für beide Indikationen ausreichende Daten vorliegen, welche eine Stammzelltransplantation bei AML und ALL rechtfertigen.

Wir haben selber für die Indikation AML eine retrospektive Analyse am Rostocker Patientengut durchgeführt und kommen zu dem Ergebnis, dass in nach Adjustierung für andere Risikofaktoren (u.a. Zytogenetik) eine allogene Stammzelltransplantation bei der AML ein signifikanten Überlebensvorteil ($p=0.008$) darstellt (Junghans C et al., Multivariate analyses of prognostic factors in acute myeloid leukemia: relevance of cytogenetic abnormalities and CD34 expression. /Neoplasma, /52(5):402-10.(2005)).

In einer nachfolgenden Analyse haben wir ein matched-pair Design gewählt und AML Patienten verglichen (allogene SZT vs konventionelle Chemotherapie), wobei die Matching Kriterien Alter und zytogenetische Risikogruppe waren. Auch hier konnten wir zeigen, dass bei Intermediär- als auch bei der Hochrisiko-Gruppe (machen zusammen mehr als 90% aller AML Patienten aus), eine allogene SZT mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert war (Daten zur Präsentation bei der DGHO Tagung 2006 eingereicht).

Ich würde mich oder meine Familienangehörigen bei AML mit intermediärem oder hohem zytogenetischen Risiko immer allogenen Stammzelltransplantieren lassen, solange konventionelle Therapieverfahren schlechtere Ergebnisse zeigen.

Mit freundlichen Grüßen

Christian Junghanß

--

Prof. Dr. Christian Junghanß

Abt. Hämatologie/ Onkologie
Klinik für Innere Medizin
Universität Rostock
18057 Rostock, Germany
Tel: +493814947421
Fax: +493814947422
www.onkologie-rostock.de/tumorimmunologie

19. Prof. Dr. L. Kanz, Dr. C. Faul

Organisation:

Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung und Lehrstuhl II, Universitätsklinikum
Tübingen

Stellungnahme: Prof. Dr. L. Kanz, Dr. C. Faul Seite 1 von 3



Medizinische Klinik, Abt. II, Otfried-Müller-Str. 10, D-72076 Tübingen

**Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Klinik und Poliklinik**

Abteilung und Lehrstuhl II

*Onkologie
Hämatologie
Immunologie
Rheumatologie
Pulmologie*

*Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Lothar Kanz*

*Otfried-Müller-Straße 10
D-72076 Tübingen
Telefon: +49/7071/2 98 27 26
Telefax: +49/7071/29 36 71
E-mail: lothar.kanz@med.uni-tuebingen.de
www.onkologie-tuebingen.de*

Stellungnahme der Medizinischen Klinik, Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie und Pulmologie des Universitätsklinikums Tübingen zum Vorbericht des IQWiG [Auftrag N05/03-A]

Ohne der Stellungnahme der Fachgesellschaft vorgreifen zu wollen, halten wir als eines der großen deutschen Transplantationszentren es für notwendig, den Vorbericht N05-03-A zu kommentieren. Unserer Meinung nach weist der Bericht grobe Mängel auf und kommt deshalb zu einer völlig falschen Beurteilung des Stellenwerts der Stammzelltransplantation bei der Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) und der Akuten Myeloischen Leukämie (AML).

Ein erstes Problem liegt in der unpräzisen Fragestellung (S. 8). Diese ist sehr allgemein gehalten und trifft damit nicht die tatsächlich klärungsbedürftigen Sachverhalte. Sowohl bei der ALL als auch bei der AML gibt es gut definierbare und international anerkannte Risikogruppierungen. Die Überlegenheit der Stammzelltransplantation ist umso wahrscheinlicher, je schlechter die Prognose unter konventioneller Therapie ist. Die eigentlich klärungsbedürftigen Fragen wären demnach gewesen:

Bei welchen Subgruppen der AML- und ALL-Patienten ist die allogene Stammzelltransplantation einer konventionellen Therapie hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität überlegen?

Bei welchen ALL-Patienten ist die autologe SZT mindestens gleichwertig zu einer alleinigen Chemotherapie?

Bei welchen AML- und ALL-Patienten, die sich prinzipiell für eine Hochdosis-Konditionierung eignen, ist die nicht-myeloablative Konditionierung mindestens gleichwertig?

Bei welchen AML- und ALL-Patienten, die sich nicht für eine Hochdosis-Konditionierung eignen, ist die nicht-myeloablative Konditionierung einer konventionellen Therapie hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität überlegen?

Welche AML- und ALL-Patienten profitieren von einer in-vitro Aufbereitung des Stammzelltransplantats?

FR/2003_04/2005_BZ

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geisweg 3 · 72076 Tübingen
Telefon (0 70 71) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
UST-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Hans-Jürgen Müller-Arens (Vorsitzender)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Rüdiger Strehl (Stellv. Vorsitzender)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Claus D. Claussen
Günther Brenzel

Banken
Baden-Württembergische Bank AG
BLZ 641 200 30
Konto-Nr. 1 208 075 000

Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 500 20
Konto-Nr. 14 144



Stellungnahme: Prof. Dr. L. Kanz, Dr. C. Faul Seite 2 von 3

Eine solch differenzierte Fragestellung wäre Voraussetzung um die verfügbare Evidenz korrekt zu nutzen. In der Analyse des Vorberichts werden aber verschiedenste Patientenkollektive (z.B. 1. CR und 2.CR) zu Gruppen zusammengefasst. Durch eine so grobe Betrachtungsweise sind falsche Schlussfolgerungen zwangsläufig vorgegeben.

Ein weiterer Fehler betrifft die Literaturrecherche. Es werden zwar über 5000 Literaturstellen gesichtet. Letztendlich wurden aber nur 18 für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die einzelnen Fragestellungen verblieben dann nur noch null bis elf Studien. Auf dieser Basis kann keine korrekte Gesamtbeurteilung erfolgen. Wenn für eine Analyse nicht ausreichend Studien einer hohen Evidenzstufe (i.d.R. randomisierte, kontrollierte Studien) vorliegen, muss die nächstbeste externe Evidenz berücksichtigt werden. Der konsequente Verzicht auf bedeutende Therapiestudien bei einer so komplexen Materie und damit auf einen erheblichen Teil der vorhandenen Evidenz ist so gravierend, dass das Ergebnis des Vorberichts nicht valide sein kann.

Des weiteren ist es der Sache nicht dienlich, ausschließlich auf Überlegenheit der Stammzelltransplantationsverfahren zu prüfen. Auch die Gleichwertigkeit zweier Behandlungsverfahren kann eine für die Patientenversorgung nützliche Feststellung sein. Beispielsweise kann die Behandlung von Hochrisikopatienten mit ALL durch die autologe Stammzelltransplantation von 104 auf 25 Wochen verkürzt werden und so auch Kosten gespart werden (s. aktuelles Protokoll der GMALL-Studiengruppe). Die Metaanalyse des Vorberichts hierzu lässt einen Trend zugunsten der autologen Stammzelltransplantation, wenn auch nicht signifikant, erkennen. Hieraus kann man folgern, dass die autologe Transplantation zumindest gleichwertig zu einer konventionellen Therapie ist. Auch die Feststellung der Gleichwertigkeit einer dosisreduzierten Konditionierung (im Bericht „nicht-myeloablative“ Stammzelltransplantation) mit einer Hochdosis-Konditionierung kann aufgrund einer geringeren Morbidität von gravierendem Vorteil für bestimmte Patientenkollektive sein. Ähnliches gilt beim Vergleich mit der konventionellen Chemotherapie. Der Nutzen wäre hier die Verkürzung der Gesamttherapie.


Zwischenzeitlich gibt es hinreichende Belege, dass eine Fremdspendertransplantation genauso erfolgreich sein kann wie eine Familienspendertransplantation. Es gibt ebenso Belege für die Überlegenheit der Familienspendertransplantation gegenüber einer konventionellen Therapie. Eine Analyse dieser Daten wäre durchaus hilfreich gewesen. Unverständlicherweise wird aber gerade dies im Vorbericht abgelehnt (S. 153).

Die Forderung Stammzelltransplantationen in den untersuchten Modifikationen ausschließlich innerhalb kontrollierter klinischer Studien durchzuführen (S. 155) ist nicht gerechtfertigt. Für viele Subgruppen der ALL und AML existiert ausreichende Evidenz für die Überlegenheit der Transplantationsverfahren. Dennoch sollten aufgrund der raschen Entwicklungen, die sowohl die Prognosebeurteilung als auch Verbesserungen der konventionellen Therapie und der Transplantationsverfahren betreffen, prinzipiell so viele Patienten wie möglich in Studien eingebracht werden. Dies können aber nicht ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien sein. Geeignet sind in erste Linie große Therapieoptimierungsstudien, wie sie vorbildlich von der GMALL-Studiengruppe und von mehreren AML-Studiengruppen durchgeführt werden. Nur solche Studien sind geeignet, gewonnene Erkenntnisse ausreichend schnell in den klinischen Einsatz zu bringen und den Stellenwert der Transplantationsverfahren zu beurteilen.

Stellungnahme: Prof. Dr. L. Kanz, Dr. C. Faul Seite 3 von 3

Es wird immer Aspekte geben, die sich nicht in kontrollierte Studien einbringen lassen. Beispielsweise kann die in-vitro Aufbereitung bei haploidentischen Spendern nicht gegen den Verzicht auf in-vitro Aufbereitung geprüft werden oder große Patientenkollektive (v.a. ältere oder deutlich vorbelastete Patienten) können nicht zwischen einer nicht-myeloablativen und myeloablativen Konditionierung randomisiert werden.

Zusammenfassend sind wir der Überzeugung, dass der Vorbericht durch Fehler sowohl in der Fragestellung als auch in der Methodik, und hier insbesondere durch Nichtberücksichtigung eines Großteils der zur Verfügung stehenden Evidenz, zu falschen Schlussfolgerungen kommt. Für gesundheitspolitische Entscheidungen ist der Bericht nicht geeignet. Eine gründliche Überarbeitung unter Würdigung aller verfügbarer Literatur und der Ergebnisse der großen deutschen Studiengruppen sowie gegebenenfalls Einholung internationaler Expertenmeinungen ist daher zwingend geboten.



Prof. Dr. med. L. Kanz
Geschäftsführender Direktor der
Medizinischen Universitätsklinik
Ärztlicher Direktor der Abteilung für
Onkologie, Hämatologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie und Pulmologie
Direktor des Südwestdeutschen Tumorzentrums
Comprehensive Cancer Center Tübingen



Dr. med. C. Faul
Oberarzt
Leiter der Stammzelltransplantation

20. Prof. Dr. T. Klingebiel

Organisation:

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III, Universitätsklinikum Frankfurt

Stellungnahme: Prof. Dr. T. Klingebiel Seite 1 von 5

Prof.Dr.Thomas Klingebiel
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin III
Theodor Stern Kai 7
60590 Frankfurt
Tel 069-63015094
E-Mail thomas.klingebiel@kgu.de

Stellungnahme zum Vorbericht AML und ALL des IQWiG vom 22.6.2006
Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL)
und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen - Vorbericht - (vorläufige
Nutzenbewertung) [Auftrag N05/03-A]

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Cornelissen et al, Blood 2001 Begründung siehe Abschnitt 3

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Kiehl et al JCO 2004 Begründung siehe Abschnitt 3

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Der Einleitungstext ist nicht sachgerecht. Dies soll am Beispiel der ALL aufgezeigt werden trifft aber auf die AML genauso zu. Es wird zu Recht festgestellt, dass bei der ALL die Basis der Behandlung die sog. Konventionelle Chemotherapie ist und dass die Remissionsraten bei Erwachsenen nur etwa 80% betragen. Als Disease-Free-Survival wird „eine Rate“ von 30-40% angegeben (üblicherweise handelt es sich nicht um Raten sondern um Wahrscheinlichkeiten). Zitiert wird die Arbeit von Daniel D´Angelo (Haematology 2005 = ASH Educational Band), wobei das Zitat aus dem einführenden Absatz nahezu wortgleich übernommen wurde. Im Fokus dieser Arbeit liegt allerdings nicht die differenzierte Darstellung der Behandlungsergebnisse der ALL sondern vielmehr der Vergleich der Behandlung von Adoleszenten und jungen Erwachsenen mit verschiedenen Chemotherapieprotokollen. Im Übrigen sind jedoch auch in dieser Ar-

beit mehrere Tabellen abgedruckt, aus denen hervorgeht, dass z.B. das DFS nach 5 Jahren bei Patienten mit BCR/ABL positiver Leukämie (25-30% aller Patienten) unter 10% liegt. Es wäre nötig gewesen, ausführlich und detailliert auf die Ergebnisse der Behandlung von Patienten mit ALL mit sog. Konventioneller Chemotherapie und mit Transplantationen von HLA-identischen Spendern einzugehen und insbesondere die Ergebnisse in unterschiedlichen Risikogruppen differenziert zu analysieren. Umfangreiche Daten dazu liegen vor. Nur dann hätte der vorgelegte Bericht eine ausreichende Basis aufgewiesen, um die Indikationen zu Transplantationen, die über die HLA-identische Transplantation hinausgehen, sowohl verstehen als auch würdigen zu können. Transplantationsindikationen werden ja nicht für einen Patienten „mit ALL“ gestellt, sondern sind in der Regel der Abschluss eines differenzierten Entscheidungsprozesses, der die Analyse der Situation eines bestimmten Patienten in seiner spezifischen Risikokonstellation vorausgeht. Klinische Studien bilden typische Situationen eines Behandlungsprozesses ab, der wissenschaftlich fundiert optimiert werden soll. Nur bei einer differenzierten Auseinandersetzung mit den in verschiedenen Risikogruppen mit Standardverfahren (konventionelle Chemotherapie und allogene, HLA identische Transplantation) erzielten Behandlungsergebnissen können die dargestellten Transplantationsergebnisse (auch im historischen Vergleich) verstanden, entsprechend differenziert analysiert und gewürdigt werden.

Der Bericht beklagt, dass es zur Beantwortung z.B. der Frage, ob die allogene Transplantation von unverwandten Spendern bei Patienten mit ALL einen bewertbaren Nutzen hat, keine ausreichenden Studien mit der „Vergleichsintervention Chemotherapie“ vorliegen. Daher wurden alle Studien, die diese Fragen indirekt, d.h. in Vergleich mit einer allogenen Transplantation von HLA identischen Geschwistern untersuchen, nicht berücksichtigt. Diese Literatúrauswahl wird der klinischen Studien- und Versorgungsrealität nicht gerecht. Das IQWiG unterstellt, dass zu jeder Fragestellung jeder Studientyp existieren müsse. Dies kann jedoch in der klinischen Realität nicht



der Fall sein. Es gibt unbestritten eine eindeutige Evidenz dafür, dass bei ALL im Erwachsenenalter in nahezu allen Risikogruppen Transplantationen von familienidentischen Spendern der Fortsetzung der Chemotherapie überlegen sind. Dies wurde überzeugend in einem Anfang 2006 erschienen Review (Th. Hahn et al, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12:1-30, 2006) dargelegt. Dieses wichtige Review ist in dem Vorbericht nicht zitiert und nicht bearbeitet worden. Der Vorbericht übersieht, dass die Systematik der klinischen Forschung in der Transplantationsmedizin einer bestimmten methodischen Gesetzmäßigkeit folgt. Zunächst wird in Studien mit „genetischer Randomisierung“ geprüft, ob die Transplantation von Geschwisterspendern in bestimmten klinischen Situationen bzw. Risikogruppen der Fortsetzung der Chemotherapie überlegen ist. Nachdem gezeigt werden konnte, dass dies der Fall ist, wird in weiteren Studien die Gleichwertigkeit von Transplantation von unverwandten Spendern mit Geschwisterspendern untersucht. Dies ist erfolgt und publiziert und wird gegenwärtig in den großen Studiengruppen praktiziert. Daten über die Ergebnisse von unverwandten Transplantationen, die dann mit Transplantationen von Geschwisterspender bzw. mit historischen Kontrollen zu vergleichen wären, liegen vor und wurden im zitierten Review auch entsprechend gewürdigt. Es handelt sich beispielsweise um eine Arbeit von Cornelissen et al (*Blood* 2001), die im Vorbericht nicht zitiert wurde. Eine Arbeit von Kiehl et al (*JCO* 2004), die die Gleichwertigkeit von unverwandten Transplantationen gegenüber Geschwisterspendern darstellt, wird im Vorbericht zwar erwähnt, jedoch ausgeschlossen, da keine Vergleichsintervention vorliegt. Der Vorbericht unterstellt damit implizit, dass es Studien geben müsste, in denen unverwandte Transplantationen mit der Fortsetzung der Chemotherapie randomisiert verglichen werden. Dieses Studiendesign ist aus klinischer Sicht kaum denkbar. Wer möchte bei den existenten Daten einem Patienten vorschlagen, sich in einer Studie randomisiert einer unverwandten Transplantation bzw. der Fortsetzung der Chemotherapie zuteilen zu lassen? Der Vorbericht muss berücksichtigen, dass es



nicht nur biometrische Grundlagen für klinische Studien sondern auch ethische Anforderungen und Auflagen gibt.

Es gibt in Deutschland große Studiengruppen, die seit Jahren gut dokumentierte klinische Studien zur Behandlung von Patienten mit ALL durchführen (in Deutschland die sog. „Hölzer-Studie“). Diese Studiengruppe, die einen gut belegten Algorithmus zur allogenen unverwandten Transplantation entwickelt hat, ist vom IQWiG nicht kontaktiert und befragt worden. Daten dieser Studiengruppe, die den aktuellen Wissensstand repräsentieren, sind jeweils in den Berichtsbänden der ASH-Meetings zu finden. Im Vorbericht findet sich im Widerspruch dazu die Aussage, dass in diesen Berichtsbänden keine verwertbaren Daten vorhanden waren.

Ein weiteres Beispiel für einen methodischen Fehler des Berichts ist die Bearbeitung des Abschnitts „Stammzelltransplantation mit in vitro Aufarbeitung des Transplantats“. Die hier von den Initiatoren gestellte Frage ist die nach der Bedeutung der in vitro Manipulation bei Transplantationen von HLA-verschiedenen Spendern, die üblicherweise aus der Familie stammen (sog. haploidentische Transplantation). Hier hätte man sich mit der Daten v.a. der Arbeitsgruppe aus Perugia auseinandersetzen müssen, die im Bericht zitiert aber aufgrund des Fehlverständnisses des Auftrags als nicht relevant betrachtet werden. Die untersuchte Frage, ob man Knochenmark von HLA identischen Spendern manipulieren soll, ist ohne klinische Bedeutung. Die Bearbeitung auch dieser Frage hätte eine differenzierte Analyse der Risikomerkmale sowohl von ALL als auch von AML verlangt, da nur so die Indikation zur haploidentischen Stammzelltransplantation nachzuvollziehen ist. Methodisch ist hier analog zur Entwicklung der unverwandten Transplantation vorgegangen worden. Verglichen werden, auch im historischen oder Literaturvergleich, Transplantationen mit haploidentischen, d.h. mit in vitro- Aufbereitung gewonnene Transplantaten mit solchen von unverwandten Spendern. Eine gute Übersicht findet sich in der Arbeit von Franco



Stellungnahme: Prof. Dr. T. Klingebiel Seite 5 von 5

Seite 5

Aversa und Massimo Martelli (Springer Semin Immun 26: 155-168, 2004), die im Vorbericht fehlt.



21. Prof. Dr. H.-J. Kolb

Organisation:

Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum München

Stellungnahme: Prof. Dr. H.-J. Kolb Seite 1 von 3

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Medizinische Klinik und Poliklinik III - Grosshadern
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann
Hämatopoetische Transplantation: Prof.Dr.H.J.Kolb

Ludwig _____ **LMU**
Maximilians _____
Universität _____
München _____

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
Im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Str. 27
51105 KÖLN

Marchioninstr.15
81377 München
Tel. 7095-4240/4241
Fax. 7095-4242
e-mail: Hans.Kolb@med.uni-muenchen.de

18.07.2006

nachrichtlich:

INGEGANGEN 20. Juli 2006

Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. A. Zander
Leiter der Einheit für Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Eppendorf
Martinistr.
HAMBURG

Stellungnahme zum Bericht zur Stammzelltransplantation bei akuter Leukämie des Erwachsenen.

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Bereitstellung Ihres Berichtes zur Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien des Erwachsenen. Gerne nehme ich die Gelegenheit wahr, grundsätzlich und im Detail Stellung zu nehmen. Schon als Sprecher der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation in den Jahren 1993-1997 lag mir die Qualitätssicherung sehr am Herzen. Leider konnte wir weder von den Krankenkassen noch den Behörden eine Unterstützung erhalten.

Obersten Wert hat für mich das Vertrauensverhältnis von Arzt und Patient, die Behandlung gerade bei lebensbedrohlichen Krankheiten wie akute Leukämie kann nur in direkter Verantwortung des Arztes mit Einvernehmen des Patienten vorgenommen werden. Bei solchen existentiellen Fragen können finanzielle Gesichtspunkte keine entscheidende Rolle spielen. Andererseits sehe ich natürlich auch ein, dass budgetäre Fragen eine große Bedeutung haben, jeder Arzt sollte auch in Kliniken im Rahmen eines persönlich verantwortbaren Budgets behandeln. Leider ist das auch in den fortschrittlichsten Kliniken nicht der Fall, ungezielte Sparmaßnahmen rangieren vor Leistung. Zudem sind die meisten Transplantationseinheiten in Deutschland, anders als in anderen Ländern, keine selbständigen Einheiten, eine produktive Gestaltung wird daher nicht erstrebt. Insgesamt sollte auf die Verantwortlichkeit der Betroffenen gebaut werden. Kein Ausschussmitglied wird zur Rechenschaft gezogen, wenn ein Patient wegen versagter Transplantation an seiner Leukämie stirbt. Besonderer Wert sollte auf die Qualifikation der betroffenen Ärzte gelegt werden, auf dem Gebiet der Transplantation ist die Qualifikation im Allgemeinen besonders gut, da nationale Gremien (DAG-KBT) und internationale Gremien (EBMT, CIBMTR) sowie ein breites Angebot von hochrangigen Fortbildungen (ESH) den Wissensstand über aktuelle Ergebnisse gewährleisten. Daher ist die Auswertung bereits publizierter Studien mit daraus abgeleiteten Richtlinien eine Festschreibung der Medizin auf der Technik von gestern. Sie bietet dem Patienten nur eine suboptimale Versorgung und dem Fortschritt der Medizin Einhalt.

| | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----------------------|----------------|
| José Carreras Transplantationseinheit | | Station L 21 | 7095 4683 |
| Sekretariat | 7095-4241 | Ambulanz Ärzte | 7095-4246/4247 |
| Transplantationskoordination | 7095-4243 | Ambulanz Blutentnahme | 7095-4248/4245 |
| Station M21 | 7095-4230 | Dokumentation | 7095 -4689 |

Stellungnahme: Prof. Dr. H.-J. Kolb Seite 2 von 3

Nun zu den einzelnen Untersuchungen und deren Ergebnisse:

1. der Vergleich von Transplantation mit Chemotherapie hinkt, da die Transplantation bislang immer eine nachgeschaltete Therapie nach Chemotherapie darstellt. In der Regel muss der Patient erst mal die Induktionstherapie überleben und zwar in einem Zustand, der eine eingreifende Therapie wie die Stammzelltransplantation zulässt, also meistens ohne invasive Pilzinfektion etc.
Die Möglichkeit der autologen Transplantation hängt zudem wesentlich davon ab, ob sich die Blutbildung ausreichend regeneriert hat. Oftmals sind Stammzellen nicht in ausreichendem Masse verfügbar. Diese Limitierung wird durch die „intent to treat“ Planung umgangen. Allerdings bleibt ein Ergebnis fragwürdig, wenn weniger als 67% der Patienten die gewählte Therapie bekommen.
2. Überzeugend sind nicht die in erster Remission transplantierten Patienten, sondern die in zweiter oder späterer Remission transplantierten, die über viele Jahre in Remission bleiben. Nur in Analogie zu diesen kann man von einem guten Effekt bei Patienten ausgehen, die in erster Remission transplantiert werden.
Jeder in fortgeschrittenem Stadium transplantierte und dadurch gerettete Patient ist ein Beweis für die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation!
Leider werden diese Erkenntnisse nicht in die Überlegungen einbezogen. Oder glaubt man im Ernst, dass die Transplantation im fortgeschrittenen Stadium eher zum Erfolg führt als diejenige im frühen Stadium?
3. Das Problem der allogenen Transplantation ist die damit verbundene Toxizität, die auf die Graft-versus-host Reaktion und deren Folgen wie Infektionen zurückzuführen ist. Gerade auf diesem Gebiet befindet sich die Transplantation noch in einer Entwicklung wie jede eingreifende Therapieform. Die Komplikationen der Therapie sind geringer bei frühzeitiger Transplantation, die Therapie kann älteren Patienten und Patienten mit Begleiterkrankungen nur mit einer dosis-reduzierten bzw. toxizitäts-reduzierten Vorbehandlung zugemutet werden. Es ist daher nicht sinnvoll, die sog. nicht-myeloablative Therapie mit der myeloablativen zu vergleichen. Bei nicht-myeloablativer Therapie tritt GVH-Krankheit, insbesondere chronische GVH-Krankheit unvermindert auf. Nicht selten kommt es zu einer verzögerten akuten GVH-Krankheit nach Entlassung aus der Klinik.
4. Der Unterschied von verwandten und nicht-verwandten Spendern ist bei den meisten Zentren und Studien nicht zu belegen. Während die unverwandten Transplantate etwas mehr GVH-Krankheit machen und dafür weniger Rezidive zulassen, ist es bei den verwandten umgekehrt. Außerdem darf nicht vergessen werden, dass die Typisierungstechnik seit einigen Jahren deutlich verbessert wurde. Die molekulargenetische Typisierung wird erst seit kurzem verwendet, sodass eine unverwandte Transplantation von 2000 nicht mit einer im Jahre 2006 vergleichbar ist.
5. Bei ALL ist die Transplantation die einzige Therapieform, die auch Patienten mit Ph1-positiver ALL ein längeres Überleben ermöglicht. Hier sind die Studien der deutschen ALL-Studiengruppe eindeutig.

Zusammenfassend sollte gesagt werden, dass es nicht einfach ist, evidence based Empfehlungen zu machen. Leider sind die Chemotherapiestudien langfristig nicht so gut kontrolliert wie die Transplantationsstudien, häufig wird der Patient aus der Chemotherapiestudie zum Transplantationszeitpunkt zensiert. Schließlich sind bei frühzeitiger Transplantation auch späte Rezidive möglich, während bei Transplantation im fortgeschrittenen Stadium Rezidive meist früh auftreten. Ich habe daher erhebliche Zweifel, dass die vorgelegten Daten und Studien ausreichend für eine Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss sein können. Um die Qualität zu verbessern, sollten die Kollegen eingeschlossen werden, die Transplantationen durchführen, insbesondere die

| | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----------------------|----------------|
| José Carreras Transplantationseinheit | | Station L 21 | 7095 4683 |
| Sekretariat | 7095-4241 | Ambulanz Ärzte | 7095-4246/4247 |
| Transplantationskoordination | 7095-4243 | Ambulanz Blutentnahme | 7095-4248/4245 |
| Station M21 | 7095-4230 | Dokumentation | 7095 -4689 |

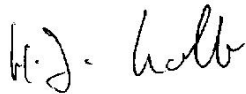
Stellungnahme: Prof. Dr. H.-J. Kolb Seite 3 von 3

größeren Zentren. Darüber hinaus gibt es viele Möglichkeiten der Information über die Dokumentation der EBMT oder weltweit der CIBMTR. Warum werden diese Quellen nicht genutzt? Neben multizentrischen Studien sollten aber auch gut dokumentierte Studien von größeren Einzelzentren zu einer Beurteilung herangezogen werden. Die meisten Zentren sind dazu bereit. Schließlich sollte man die Überzeugung aufgeben, dass randomisierte Studien die Wahrheit zeigen. Die Wahrheit wird nur durch eine gute Dokumentation aller behandelten Patienten erreicht. Eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse kann nur erreicht werden, wenn den Zentren, bzw. der DAG-KBT die Mittel zur Verfügung gestellt werden, die gemeinsamen Ergebnisse auszuwerten und zu besprechen. Leider haben sich bis heute kein Krankenkassenverband und keine Behörde dazu bereit erklärt. Stattdessen sind die Transplantationszentren auf Unterstützung von der Pharmaindustrie angewiesen, diese Studien können oft mit Recht kritisiert werden.

Ich schlage daher vor, die Mittel oder zumindest einen Teil der Mittel in eine Unterstützung der Dokumentation und Studienplanung der deutschen Transplantationszentren zu geben. Niemand will oder kann seine Ergebnisse verheimlichen.

Für Rückfragen und sinnvolle, konstruktive Zusammenarbeit stehe ich jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. H.J. Kolb
Oberarzt, Med. Klinik III
Leiter der Transplantationseinheit

| | | | |
|------------------------------|-----------|------------------------|----------------|
| Sekretariat Prof. Dr. Kolb | 7095-4241 | Ambulanz Ärzte | 7095-4246/4247 |
| Transplantationskoordination | 7095-4243 | Ambulanz Blutentnahme | 7095-4248/4245 |
| Station L 21 | 7095 4683 | Carreras-Station (M21) | 7095-4230 |

2

22. PD Dr. D. Krämer

Organisation:

Luitpoldkrankenhaus, Universitätsklinikum Würzburg

Stellungnahme: PD Dr. D. Krämer Seite 1 von 2

Universitätsklinikum Würzburg
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Direktor: Prof. Dr. H. Einsele



Medizinische Klinik und Poliklinik II · Klinikstr. 6-8 · 97070 Würzburg

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburgerstr. 27

51105 Köln

Würzburg, 21.07.2006

Stellungnahme zum IQWiG- Vorbericht N05/03-A "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen" vom 30.06.2006

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

das IQWiG hat am 30.06.06 den Vorbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ (vorläufige Nutzbewertung) im Internet veröffentlicht.

Trotz intensiver Literaturrecherche, fallen bei der Durchsicht wesentliche Probleme in der Auswahl der für die Erstellung des Vorberichtes zugrunde gelegten Studien auf. Zusätzlich ist die Interpretation der Studienergebnisse mangelhaft.

Der Vorbericht negiert die Heterogenität der akuten lymphatischen und akuten myeloischen Leukämie. Aufgrund von Chromosomenanalyse und Mutationsanalyse (FLT3, Nucleophosmin) konnten in den letzten Jahren unterschiedliche Risikogruppen stratifiziert werden, die im Gutachten nicht berücksichtigt wurden. Die einzelnen Risikogruppen unterscheiden sich jedoch gravierend hinsichtlich der Prognose. Teilweise ist eine akzeptable Prognose mit Chemotherapie allein nicht zu erreichen, sondern erst mit Hilfe der Stammzelltransplantation. Lässt man es darauf ankommen, dass die Hochrisikopatienten ein Rezidiv ihrer akuten Leukämie bekommen, so ist eine erneute Therapierbarkeit nicht garantiert. Häufig ist die Erkrankung dann auf Chemotherapie refraktär. Die

Stellungnahme: PD Dr. D. Krämer Seite 2 von 2

Medizinische Poliklinik



Risikostratifikation war im Berichtsplan gefordert worden, ist aber im Vorbericht nicht mehr enthalten.

Die Tatsache, dass z. B. bei der AML Formen mit komplexem Karyotyp oder mit Verlusten des FLT3-Wildtyps oder bei der ALL der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms mit einer infausten Prognose unter konventioneller Chemotherapie einher gehen, wurde nicht berücksichtigt. Es liegen Übersichtsartikel von internationalen Experten in hochrangigen Journalen vor, welche klare Empfehlungen für die Durchführung der allogenen Stammzelltransplantation vom verwandten und unverwandten Spender bei diesen Indikationen aussprechen (Slovak ML et al. Blood 2000) und Cornelissen JJ et al. Blood 2001), die im Vorbericht nicht gefordert sind.

Desweiteren wird die Bedeutung der minimalen Resterkrankung für eine potentielle Transplantation nicht berücksichtigt. Wartet man jedoch auf ein Rezidiv der akuten Leukämie, stellt sich, wie oben angedeutet, die Frage der erneuten Therapierbarkeit des Patienten. Aus ethischen Gründen sollte eine allogene Transplantation angestrebt werden, sobald sich ein Rezidiv der akuten Leukämie andeutet.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. D. Kraemer
Oberärztin der Hämatologie

23. PD Dr. W. Krüger

Organisation:

Klinik und Poliklinik für innere Medizin C, Universitätsklinikum Greifswald

Stellungnahme: PD Dr. W. Krüger Seite 1 von 3

Stellungnahme zum Bericht des IQWiG zur SCT bei AL

Stellungnahme zum Bericht des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien

Das Fazit, dass ein Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender bei Patienten mit akuter Leukämie gegenüber konventioneller Chemotherapie nicht belegt ist, kann nicht akzeptiert werden.

Begründung:

1. Patienten mit ALL in Hochrisikokonstellation haben unter konventioneller Chemotherapie praktisch keine Heilungschancen. Die allogene Fremdspondertransplantation von verwandten und unverwandten Spendern führt bei einem signifikanten Anteil dieser Patienten zur Heilung (1). Der Ausschluß nicht-vergleichender Untersuchungen bei Patienten mit infauster Prognose unter konventioneller Chemotherapie ist nicht statthaft. Die Fremdspondertransplantation hat im Vergleich zur Familienspondertransplantation zu vergleichbaren Resultaten geführt. (2). Der Ausschluß dieser Studie ist nicht statthaft, da es sich um eine vergleichende Untersuchung handelt und der Vergleich aktueller Therapieverfahren in der klinischen Forschung üblich ist (2).
2. Patienten mit AML und zytogenetischer Hochrisikosituation oder Patienten mit sekundärer AML oder Patienten mit AML in ≥ 2 . Remission oder Patienten mit de-novo AML ohne Vollremission nach dem ersten Induktionszyklus sind auch mit hochdosierter Ara-C-Therapie inkurabel. Viele Studien konnten hier das kurative Potential der allogenen Stammzelltransplantation hinreichend belegen. Der Ausschluß dieser Studien ist nicht statthaft (3), (4).

Das Fazit, daß kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber myeloablativer Konditionierung bezüglich der Zielgrößen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben bei der AML vorliegt, kann nicht akzeptiert werden.

Begründung:

1. Das kurative potential der myeloablativen Stammzelltransplantation bei älteren Patienten oder bei intensiv vorbehandelten Patienten, für die eine myeloablativ Konditionierung eine vermutlich letale Bedrohung bedeuten würde, wurde von verschiedenen Untersuchern eindeutig gezeigt (3), (5), (6), (7). Der Ausschluß

Stellungnahme: PD Dr. W.H. Krüger Seite 2 von 3

Stellungnahme zum Bericht des IQWiG zur SCT bei AL

dieser Untersuchungen ist nicht vertretbar, weil die Durchführung vergleichender Untersuchungen ein nicht vertretbares, potentiell letales Risiko für die Patienten der myeloablative zu konditionierenden Kontrollgruppe darstellen würde.

Literatur

- (1) Kroger N, Krüger W, Wacker-Backhaus G, Hegewisch-Becker S, Stockschrader M, Fuchs N, et al. Intensified conditioning regimen in bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998 Dec;22(11):1029-33.
- (2) Dahlke J, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C, et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006 Jan;37(2):155-63.
- (3) Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003 Apr 15;21(8):1480-4.
- (4) Kroger N, Zabelina T, Sonnenberg S, Krüger W, Renges H, Stute N, et al. Dose-dependent effect of etoposide in combination with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning for stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000 Oct;26(7):711-6.
- (5) Kroger N, Schetelig J, Zabelina T, Krüger W, Renges H, Stute N, et al. A fludarabine-based dose-reduced conditioning regimen followed by allogeneic stem cell transplantation from related or unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2001 Oct;28(7):643-7.
- (6) Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF)

Stellungnahme: PD Dr. W.H. Krüger Seite 3 von 3

Stellungnahme zum Bericht des IQWiG zur SCT bei AL

can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. Blood 2003 Feb 15;101(4):1620-9.

- (7) Casper J, Knauf W, Kiefer T, Wolff D, Steiner B, Hammer U, et al. Treosulfan and fludarabine: a new toxicity-reduced conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2004 Jan 15;103(2):725-31.

Greifswald, den 17. Juli 2006

24. Prof. Dr. K. Lutz

Organisation:

Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (ÖGHO)

Stellungnahme: Prof. Dr. K. Lutz Seite 1 von 1



Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie und Onkologie

www.oegho.at

Institut für Qualität und Wirtschaft-
lichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
D-51105 Köln

Präsident:
Prim. Univ. Prof. Dr. Dieter Lutz
A.o. Krankenhaus d. Elisabethinen
Fadingerstraße 1, A-4010 Linz
Tel.: +43-732-7676-4405
Fax: +43-732-7676-4406
Email: dieter.lutz@elisabethinen.or.at

Vizepräsident:
Univ. Prof. Dr. Günther Gastl
Univ. Klinik für Innere Medizin
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck
Tel.: +43-512-504-24003
Fax: +43-512-504-25615
Email: guenther.gastl@uibk.ac.at

Sekretär:
Prim. Univ. Prof. Dr. Klaus Geissler
Krankenhaus Lainz der Stadt Wien
Wolkersbergenstr. 1, A-1130 Wien
Tel.: +43-1-80110-3122
Fax: +43-1-80110-2671
Email: geissler.klaus@gmx.at

Kassier:
Univ. Prof. Dr. Werner Scheithauer
Klinik für Innere Medizin I, AKH Wien
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien
Tel.: +43-1-40400-5462
Fax: +43-1-40400-5462
Em: werner.scheithauer@akh-wien.ac.at

Linz, 21.07.2006/wiga

Sehr geehrte Damen und Herren,

der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zum Thema "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen" vorgelegte Vorbericht im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15.03.2005 (Auftragsnummer: N05/03-A) ist für Patienten und Ärzte inakzeptabel und führt zu einer völlig falschen Konklusion. Die Quantität dieses Vorberichtes (295 Seiten!) steht in krassem Widerspruch zur Qualität des Ergebnisses. Zur Analyse wurde eigenwillig herangezogene Publikationen aus der medizinischen Literatur verwendet, wobei wesentliche Publikationen, die die Problematik der Fragestellung beleuchten, unberücksichtigt blieben. Aufgrund der Heterogenität der Krankheitsbilder in ihrem klinischen Verlauf ist es nicht möglich, jede einzelne Fragestellung im Rahmen klinischer Studien zu beantworten. Daher müssen in der Betrachtung dieses Problemkreises auch zahlreiche Erfahrungswerte miteinfließen. Jedem involvierten Fachmann müsste wohl verständlich sein, dass eine "evidenced based medicine" nicht für jede Fragestellung nachgewiesen werden kann.

Der Vorschlag des Berichts, zahlreiche Detailfragen nur im Rahmen klinischer Studien beantworten zu wollen, muss aus medizinisch-logistischen Gründen und vor allem aus ökonomischen Gründen (Personalkosten, Studienkosten etc.) abgelehnt werden. Die Qualität einer Medizin und die Zufriedenheit von Patienten erfordert nicht nur klinische Studienergebnisse, die auf eine begrenzte Fragestellung Antwort geben, sondern vor allem auf die Erfahrung und das Wissen verantwortungsbewusster Ärzte.

Wir empfehlen, dass Bürokratisierung und Ökonomisierung der Medizin dort eingesetzt wird, wo sie gemeinsam mit den medizinischen Möglichkeiten zum Wohle der Patienten Anwendung finden kann. Ich hoffe sehr, dass dieser hier eingeschlagene, realitätsfremde Weg nicht die hohe Qualität der Medizin in Europa in Frage stellen wird.

Hochachtungsvoll

Prof. Dr. D. Lutz
(Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie)

Forschungsförderungskonto der ÖGHÖ, Bank Austria, BLZ 12000, Konto-Nr. 504.64.69.01.02

25. J. Manz

Organisation:

Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)

Stellungnahme: J. Manz Seite 1 von 2

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

20.07.2006

Stellungnahme N05-03-A

„Stammzelltransplantation bei AML/ALL“

1.) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: An Evidence-based Review
Theresa Hahn, Donna Wall, Bruce Camitta, Stella Davies, Hildy Dillon, Paul Gaynon, Richard A. Larson, Susan Parsonse, Jerome Seidenfeld, Daniel Weisdorf, Philip L. Mc Carthy, Jr., Zitat. Biology of Blood and Marrow Transplantation 12:1-30 (2006)

2.) Anmerkungen zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Der Vorbericht wurde offensichtlich mit großer Sorgfalt erstellt. Der Bericht ist übersichtlich und gut strukturiert, die Methodik ausführlich und klar beschrieben. Die Schlussfolgerungen erscheinen auf der Basis der wenigen Studien, die dem Anspruch der RCT genügen, logisch.

Das Vertrauen in die fachliche Kompetenz der Verfasser des Vorberichtes wird jedoch durch folgende Fakten in Frage gestellt:

- 1.) Die Bewertung ausgewählter Modalitäten der allogenen Stammzelltransplantation (siehe Prüflnterventionen) auf der ausschließlichen Basis einer arbiträr festgelegten Methode, ohne Berücksichtigung der medizinischen (und ethischen) Gegebenheiten und Realitäten.

Wendet man bei einer Bewertungsanalyse eine Methode an, die dazu führt, das von mehreren tausend internationalen Publikationen aus den letzten 25 Jahren zum Thema lediglich 34 für die Bewertung übrig bleiben, so muss die Frage nach der Zulässigkeit der Methode gestellt werden.

Warum gibt es trotz inzwischen 35jähriger Geschichte der allogenen Stammzelltransplantation nur 18 Studien, die nach den Kriterien der hier angewandten Methode zur Nutzenbewertung herangezogen werden können?

Vergleichende Untersuchungen, dazu noch prospektive und randomisiert sind bei Patienten mit Hochrisiko-Leukämien oder Leukämien nach Rückfall nur begrenzt bzw. aus ethischen Gründen gar nicht durchführbar.

- 2.) Die unsystematische Verwendung des Begriffes nicht-myeloablative Konditionierung (vor allogener Stammzelltransplantation) und Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC).

Die Autoren des Vorberichts zur allogenen Stammzelltransplantation bei ALL und AML beziehen sich bei ihrer Analyse und Bewertung der nicht-myeloablativen Konditionierung auf Definitionen des CIBMTR und NMDP (Seite 7, Abs. 1.3.3.1). Diese Definitionen sind keineswegs zutreffend und wissenschaftlich belegt. Die Definition einer nicht-myeloablativen Konditionierung ist deshalb so schwierig und oft inadäquat,

1

Stellungnahme: J. Manz Seite 2 von 2

Joachim Manz
Am Eichenhain 108-110
13465 Berlin

Telefon: 030 – 40 63 98 40
Fax: 030 – 40 63 98 41

weil sie stets aus einer Kombination mehrerer Medikamente plus/minus Ganzkörperbestrahlung besteht. Ihre Wirkung auf die Hämatopoese (myeloablativ oder nicht-myeloablativ) ist nicht sicher bekannt und beurteilbar, wenn sie im Rahmen der Konditionierung gemeinsam oder sequentiell und dazu noch überwiegend zeitnah nach intensiven, chemotherapeutischen Vorbehandlungen gegeben werden. Hinzu kommt, dass der Begriff myeloablativ selbst nicht definiert ist.

- 3.) Den Mangel an inhaltlich/fachlichen kritischen Wertungen der wenigen zur Analyse herangezogenen Studien und Erläuterungen im Kontext der medizinischen Fragestellungen und Probleme bei der Behandlung der AML und ALL. Inhaltlich falsche Formulierungen wie beispielsweise Seite 145, Absatz 5.4.1 „Autologe Stammzelltransplantation“: „Daten zur GvHD wurden in keiner Studie berichtet. Dieser Endpunkt spielt bei der autologen Stammzelltransplantation keine Rolle da keine fremden **immunogenen** Zellen übertragen werden.“ Der entscheidende Unterschied zwischen der allogenen und autologen Stammzelltransplantation ist die Übertragung von **immunkompetenten** (nicht immunogenen, was etwas ganz anderes ist) Zellen bei der allogenen Transplantation, die einerseits das Risiko einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (=GvHD) mit sich bringt andererseits für den positiven und erwünschten Effekt der anti-leukämischen Immunreaktion (Transplantat-gegen-Leukämie oder GvL-Effekt) verantwortlich ist.

In Konsequenz zum Primat der Analyse- und Bewertungsmethodik werden die wenigen verfügbaren Studien ohne kritische Würdigung medizinisch wissenschaftlicher Details formal bewertet.

26. Dr. Dr. C. Müller

Organisation:

Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland (ZKRD)

Stellungnahme: Dr. Dr. C. Müller Seite 1 von 3



Stellungnahme
des Zentralen Knochenmarkspender-Registers für die Bundesrepublik Deutschland
zu Vorbericht des IQWiG über die
Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämie (ALL) und
Akute Myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

Das ZKRD (Zentrales Knochenmarkspender-Register für Deutschland) ist das deutsche Kompetenzzentrum für die Suche und Auswahl nicht verwandter Spender für die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Es war in den vergangenen 15 Jahren am Zustandekommen von über 10.000 Transplantationen überwiegend mit deutschen Spendern beteiligt, unter denen in jüngeren Jahren mehr als die Hälfte aller weltweit durchgeführten internationalen Transplantationen waren. Darüber hinaus hat es ständig zu einschlägigen nationalen und internationalen Initiativen (wie etwa WMDA, EBMT oder DRST) maßgeblich beigetragen. Damit hat es auch ohne eigene klinische Erfahrung einen umfassenden Einblick in den Stand der Wissenschaft und der therapeutischen Praxis weltweit in diesem Bereich.

Der vom IQWiG vorgelegte Vorbericht zur Blutstammzelltransplantation bei akuten Leukämien mit fast 300 Seiten und beinahe 1000 Literaturzitaten kann in der zur Verfügung stehenden Zeit nicht im Detail aufgearbeitet und kommentiert werden. Grundsätzlich halten wir aber in einigen wesentlichen Punkten Methodik und Diktion des Berichts für nicht sachgerecht und sind besorgt hinsichtlich seiner Auswirkungen auf die künftige Versorgung der von uns mitbetreuten, meist akut lebensbedrohten Patientengruppe.

Wir begrüßen grundsätzlich eine rationale Auseinandersetzung der Gesellschaft, insbesondere der Kostenträger mit den Optionen der modernen Medizin. Unsere Kritik am vorliegenden Vorbericht bezieht sich im wesentlichen darauf, dass durch die Anlage der Analyse wichtige Informationsquellen von vorne herein ausgeschlossen wurden und der heute praktizierten, risikoadaptierten Auswahl des therapeutischen Vorgehens nicht Rechnung getragen wurde. Das bedeutet im Einzelnen:

- Die akuten Leukämien sind die Hauptindikation für die allogene Stammzelltransplantation und stehen für rund die Hälfte der Indikationsstellungen bei den Spendersuchen wie auch bei den durchgeführten Transplantationen. Allein im Jahre 2005 wurden von deutschen Freiwilligen über 1000 Stammzellpräparate aus Knochenmark oder peripherem Blut für erwachsene Patienten mit akuten Leukämien im In- und Ausland gespendet. Da bei diesen Diagnosen die allogene Transplantation mit nicht verwandten Spendern längst weltweit eine Routineprozedur darstellt, liegt die Beweislast nicht mehr bei demjenigen, der die Therapie durchführt, sondern bei dem, der sie in Frage stellt. Andernfalls müssten zahllose Routinetherapien in gleicher Weise hinterfragt werden.
- Die Einführung der molekularbiologischen HLA-Typisierung in die Auswahl nicht-verwandter Blutstammzellspender hat dazu geführt, dass inzwischen die Ergebnisse der Transplantation mit HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spendern denen der Transplantation mit HLA-identischen Geschwistern bei allen wesentlichen Indikationen entsprechen und auch bei Heranziehung HLA-differenter Spender die Verwandtschaft keine Rolle mehr spielt. Die Forderung einer separaten Rechtfertigung der Transplantation mit nicht-verwandten Spendern ist zumindest bei den großen Gruppen maligner hämatologischer Erkrankungen nicht mehr gerechtfertigt. Studien, die den Nutzen der Transplantation von HLA-identischen Geschwistern und die Äquivalenz der Nutzung HLA-identischer nicht verwandte Spender und Geschwister bei Leukämien getrennt belegen, hätten gemeinsam herangezogen werden müssen.
- Viele für die Beurteilung der allogenen Blutstammzelltransplantation wesentliche Studien beschränken sich nicht auf die Entitäten ALL und AML getrennt oder gemeinsam, sondern

Stellungnahme: Dr. Dr. C. Müller Seite 2 von 3



untersuchen ein etwas heterogeneres Patientengut, das meist Patienten mit CML und MDS einschließt. Bei korrekter statistischer Durchführung wird dem durch Stratifizierung oder Berücksichtigung der Diagnose im Cox-Modell Rechnung getragen. Solche Studien müssen im Meinungsbildungsprozess adäquat berücksichtigt werden, insbesondere da die Datenlage sonst einfach zu dünn wird. Für die Beurteilung der Transplantation mit nicht-verwandten Spendern stand bei der AML keine und bei der ALL am Ende gerade noch eine Studie zur Verfügung. Da der Vorbericht bereits die Heterogenität der akuten Leukämien ausdrücklich anerkennt, ist nicht nachzuvollziehen, warum etwas umfassendere Studien für den leukämischen Formenkreis generell nicht berücksichtigt werden konnten.

- Die Beschränkung auf Studien, die die jeweilige Fragestellung direkt untersuchen, schafft Probleme, da es aus vielerlei Gründen nur wenige Studien gibt, die etwa Chemotherapie direkt mit allogener, insbesondere nicht-verwandter Transplantation vergleichen. Der Vergleich von Studien aus beiden Bereichen hätte dennoch zur Entscheidungsfindung umfassendere und verlässlichere Informationen liefern können.
- Der Vorbericht schreibt auf Seite 154: „Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber myeloablativer Konditionierung bzgl. der Zielgrößen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben vor.“ Nun zielte die Entwicklung der dosisreduzierten Konditionierungsverfahren nicht auf Verbesserung der Ergebnisse, sondern auf Ausdehnung der für die Transplantation in Frage kommenden Patienten ab, vor allem hinsichtlich ihres Alters und ihrer Konstitution. Die Formulierung des nachfolgenden Absatzes des Vorberichtes gibt deutliche Hinweise darauf, dass genau dieses Ziel erreicht wurde! Aufgrund der Altersverteilung der Erkrankungen war nämlich vor allem bei der AML bis zur Entwicklung der dosisreduzierten Verfahren das Gros der Patienten von der bei Hochrisikoformen effektivsten Therapie ausgeschlossen.
- Der Berichtsentwurf berücksichtigt den inzwischen primär am individuellen Risiko ausgerichteten Entscheidungsprozess bei der Indikationsstellung zur allogenen Transplantation zu wenig. Da mit molekularen und zytogenetischen Methoden heute im Vorfeld die Patienten zu identifizieren sind, die mit Chemotherapie nicht längerfristig zu halten sind, verbieten sich inzwischen in weiten Bereichen Vergleichsstudien. Selbst eine „biologische Randomisierung“ scheidet aus oder führt zu viel zu geringen Patientenzahlen, da heute die meisten Patienten schnell einen geeigneten Spender finden und andernfalls oft noch alternative Transplantationsstrategien vor der reinen Chemotherapie zum Zuge kommen. Eine Verbesserung der Evidenzlage im Sinne der Anforderungen des Vorberichtes wäre damit auch längerfristig nicht zu erreichen.
- Eine Verbesserung der Evidenzlage hinsichtlich diverser Detailfragen (etwa bei der in-vitro Aufbereitung) durch weitere Therapieoptimierungsstudien wäre sicher notwendig und wünschenswert. Dies würde aber erfordern, dass die Krankenkassen nicht mehr – wie bislang häufig geschehen – beim Einschluss in eine solche Studie die Übernahme der gesamten Therapiekosten ablehnen, sondern allenfalls die rein studienbedingten (Mehr-)Kosten.
- Die Kernformulierung in der Zusammenfassung ist, dass „kein Beleg eines Nutzens“ für eine gewisse Therapieform „vorliegt“. Genauer sollte zwar formuliert werden „unter den vorgegebenen Rahmenbedingungen gefunden werden konnte“, es muss aber vor allem betont werden, dass kein Beleg für den Nutzen noch lange keinen Beleg für das Fehlen dieses Nutzens darstellt.

Auch wenn weite Bereiche des Vorberichtes keine falschen Aussagen enthalten und in sich und im aufgebauten Kontext schlüssig erscheinen, stellt er insgesamt weder den Stand des Wissens dar noch bezieht er sich auf die aktuelle Realität des klinischen Handelns. Umso leichter können deshalb nahe liegende Interpretationen des Berichtes in für Patienten bedrohlicher Weise in die Irre gehen.

Stellungnahme: Dr. Dr. C. Müller Seite 3 von 3



Im übrigen sollten Auftraggeber und Berichterstatter diskutieren, ob Fragestellung und Vorgehensweise des Berichtsplans der Art des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns in diesem Feld angemessen sind, wo eine zahlenmäßig kleine, akut lebensbedrohte Patientengruppe aufwändigen, das heißt für den Kostenträger teuren und für Patienten, Pflegepersonal und Ärzte extrem belastenden Therapien unterzogen werden. An einigen Stellen des Vorberichtes klingt zwar ein Verständnis für die „orphan diseases“ durchaus an, man hätte sich dieses in angemessener Weise auch bei der Gesamtkonzeption gewünscht.



Dr. Dr. Carlheinz Müller
Ärztlicher Leiter
für das

ZKRD – Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland

27. Prof. Dr. A. Neubauer

Organisation:

Klinik für Hämatologie/Onkologie/Immunologie, Universitätsklinikum Marburg

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Neubauer Seite 1 von 3

Von: Andreas Neubauer [neubauer@staff.uni-marburg.de]
Gesendet: Freitag, 21. Juli 2006 13:25
An: n05-03a@iqwig.de
Cc: Matthias Freund; Gerhard Ehninger; sekretar@dgho.de
Betreff: Stammzelltransplantation bei AML und ALL

Sehr geehrte Damen und Herren

mit Erschrecken musste ich Ihre Stellungnahme zur Bedeutung der allogenen und autologen Stammzelltransplantation bei akuter lymphatischer und akuter myeloischer Leukämie zur Kenntnis nehmen. Ohne ganz detailliert auf die vielen 100 Seiten eingehen zu können, möchte ich mich ausschließlich auf Ihr Fazit beziehen (Kapitel 6):

1. Es liegt kein Beleg

Wenn Ihr Institut diese Studien nicht identifiziert hat, dann verstehe ich Sie nicht. Es gibt eine Reihe von Studien, die klar zeigen, dass die allogene KMT insbesondere bei Patienten mit zytogenetischem Hochrisiko eine bessere Prognose induziert als konventionelle Therapie. Sie führen hier überhaupt nicht den Begriff der Risikostratifizierung an, was mich sehr verwundert. Natürlich werden mit allo KMT nicht 100% der Patienten mit Hochrisiko geheilt, aber in den mir bekannten Studien in allen Studien immer mehr, als durch konventionelle Therapie. Warum gehen Sie darauf nicht ein?

2. Es liegt kein Beleg

hier würde ich persönlich zustimmen, würde aber bitten, den besten Experten auf diesem Gebiet, Prof. Dieter Hoelzer, zu befragen

3. Es liegt kein Beleg....

Mir fällt auf, dass Sie den Begriff der nicht myeloablativen Therapie verwenden, als ob es im Prinzip eine andere Art der KMT wäre. Dem ist nach allem, was ich davon verstehe, nicht so. Vermutlich ist doch die allogene KMT eine besonders intensive Form der Immuntherapie, wie die Daten von Prof Kolb (Blood 1994) gezeigt haben.

4. Es liegt ein Hinweis

siehe 1

5. Vergleich myeloablativer ...

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Neubauer Seite 2 von 3

siehe #3; mich bedrängt die Frage, ob Sie wirklich verstehen, was Sie da schreiben. Eine nicht voll Konditionierung kann man zZt. mE nur dann vertreten, wenn der Patient nicht voll konditionierbar ist. Das heißt, wenn ich den Patienten mit einer vollen Konditionierung schädigen würde. Falls zB die Lunge durch vorangegangene Entzündungen, oder die Niere geschädigt sind, kann oftmals keine volle Konditionierung appliziert werden. Wie soll sich Arzt denn da verhalten? Diesen Patienten kann man doch niemals randomisieren!

6. Es liegt kein Beleg...

wie soll man bei haploidenter Situation (ein Verfahren, welches häufig in der pädiatrischen Onkologie angewendet wird) anders verfahren?

7. Es liegen indirekte Hinweise ...

siehe obige Punkte

Fazit: Ihr abschließendes Statement, dass "die Durchführung einer Stammzelltransplantation in den hier untersuchten Modifikationen (?) bei Patienten mit einem nicht-refraktären Verlauf einer AML oder ALL außerhalb kontrollierter (!) klinischer Studien... gegenwärtig nicht gerechtfertigt" erscheint, ist mir fremd. Möchten Sie, dass man erneut eine kontrollierte, randomisierte Studie macht, die zeigt, dass mit eine AML komplexem Karyotyp eine 5 Jahresüberlebensrate von dtl. unter 5% aufweist, wenn man Chemotherapie gibt, und ev 10 - 20%, wenn eine allogene KMT durchgeführt wird? Darf man durch "0" teilen? Ist das ethisch vertretbar? Was ist mit allen AML und ALL Rezidiven? Wie stellen Sie sich hierzu?

Abschließend sei folgendes zu dem Thema Interessenkonflikt bemerkt:

1. ich habe keinen Interessenkonflikt, bekomme für mehr Transplantation nicht mehr Geld, bin einfacher Beamter und stehe zur Antikorrption sehr positiv (<http://www.transparency.de/>).
2. ich besitze keine Aktien oder andere Scheine, sondern ein Sparkassenkonto und eines bei der Apotheker- und Ärztebank
3. ich bin kein Mitglied einer politischen Partei
4. ich bin in keinem Aufsichtsrat tätig
5. seit 1.2.2006 bin ich ehrenamtlich für den Rhön Konzern durch die Entscheidung der Landesregierung, das Klinikum Marburg zu verkaufen, tätig. Ich beziehe kein Gehalt von Rhön.
6. Meine hier vertretene Meinung ist selbstständig gebildet und nicht von anderen Personen oder Firmen beeinflusst.
6. Ganz persönlich: ich bin Mitglied der evangelischen Kirche Deutschlands und als solches weise ich einen gewissen Interessenkonflikt auf: ich möchte eigentlich nur Menschen helfen!

Mit freundlichen Grüßen,

Andreas Neubauer

Stellungnahme: Prof. Dr. A. Neubauer Seite 3 von 3

Prof. Dr. Andreas Neubauer
Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie
Philipps Universität Marburg
35033 Marburg
T -49-6421-28 66273
F -49-6421-28 66358
www.ccc-marburg.de
www.med.uni-marburg.de/haemonko
Prof. Dr. Andreas Neubauer
Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie
Philipps Universität Marburg
35033 Marburg
T -49-6421-28 66273
F -49-6421-28 66358
www.ccc-marburg.de
www.med.uni-marburg.de/haemonko

28. Prof. Dr. D. Niederwieser

Organisation:

European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 1 von 9



www.ebmt.org

European Group for Blood and Marrow Transplantation

From:
Dietger Niederwieser; MD
President of the EBMT
EBMT Secretariat
Hospital Clinic
Villarroel 170
08036 Barcelona, Spain
Tel: +34-93-454-9543
Fax: +34-93-453-1263
Email: dietger@medizin.uni-leipzig.de

Board Members

President
Dietger Niederwieser
(Leipzig)

Secretary
Per Ljungman
(Stockholm)

Treasurer
Harry Schouten
(Maastricht)

Nurses Group President
Monica Fliedner
(Bern)

**EBMT 2007 Congress
President**
Mauricette Michallet,
(Lyon)

Working Party Chairpersons

Acute Leukaemia
Vanderson Rocha
(Paris)

Aplastic Anaemia
Jakob Passweg
(Geneva)

Autoimmune Diseases
Riccardo Saccardi
(Florence)

Chronic Leukaemias
Theo de Witte
(Nijmegen)

Immunobiology
Alejandro Madrigal
(London)

Inborn Errors
Marina Cavazzana-Calvo
(Paris)

Infectious Diseases
Hermann Einsele
(Würzburg)

Late Effects
André Tichelli
(Basel)

Lymphoma
Anna Sureda
(Barcelona)

Paediatric Diseases
Giorgio Dini
(Genova)

Solid Tumours
Taner Demirer
(Ankara)

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Leipzig, 21. Juli 2006

Stellungnahme der EBMT (European Blood and Marrow Transplantation Group) zur Internet-Veröffentlichung des IQWiG-Vorberichtes „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen (vorläufige Nutzenbewertung)“

Sehr geehrte Damen und Herren,

die EBMT (<http://www.ebmt.org/>) vertritt mehr als 3300 Ärzte, Pflegepersonal, Dokumentaristen und Wissenschaftler, die verteilt auf 59 Staaten innerhalb und außerhalb Europas sich in 550 Transplantationszentren mit Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (SCT) befassen. Wichtige Aufgaben der EBMT sind u. a. die flächendeckende Registrierung von Transplantationen (22.000/jährlich), die Sammlung von Transplantationscharakteristika (250.000 SCT), Akkreditierung von Transplantationszentren (JACIE), Durchführung klinischer Studien, Erstellung von Richtlinien und Konsensusdokumenten, Ausbildung von Ärzten, Schwestern und Dokumentaristen sowie die regelmäßige Erstellung von Indikationen für die SCT (zuletzt Ljungman, BMT 2006). Der Vorstand der EBMT nimmt zum Bericht des IQWiG wie folgt Stellung:

Vielen Dank für die Erstellung dieses umfangreichen Vorberichtes. Trotz Anerkennung für die geleistete Arbeit, hegt der Vorstand wesentliche Bedenken, die hier klargelegt werden sollen:

EBMT Registered Office: University Hospital Maastricht, P.O. Box 5800, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands

Registration Number: 41166105 - VAT Number: 804217257

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 2 von 9

Zur Methodik:

Die angewandte Selektion von Studien ist bei diesem Patientengut extrem problematisch und sehr pauschal. Es werden nur kontrollierte klinische Studien mit einer genetischen Randomisierung oder quasi Randomisierung, prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen und retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe (soweit die Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden) berücksichtigt. Es werden aber keine Phase-II Studien berücksichtigt. Eine Metaanalyse von historischen Kontrollgruppen zum Vergleich der Ergebnisse für die Phase-II Studien wurde nicht durchgeführt.

Metaanalysen oder Phase-III Studien sind wichtig und müssen auch angestrebt werden. Die EBMT hat deshalb auch eine eigene Abteilung für „prospectiv clinical studies“ mit einem Direktor besetzt und ist diesbezüglich europaweit aktiv. Mehr als 700 Patienten/Jahr werden in diesen, meistens Phase-III Studien eingebracht. Trotzdem gibt es zu Phase-III Studien im Allgemeinen und zu Metaanalysen im Speziellen Limitationen, die gerade in der Hämatologie bedacht werden müssen:

- 1) Phase-III Studien können bei sehr seltenen Erkrankungen oder ungenügenden Überlebenschancen des Kontrollarmes nicht durchgeführt werden. Bei Überlebenschancen <10 % im Kontrollarm (z. B. multiaberranter Karyotyp bei AML oder vSAA) ist eine randomisierte Studie aus ethischen Gründen nicht möglich und würde von jedem Patienten und Ethikkommission verweigert bzw. abgelehnt werden, wenn Studien mit deutlich höheren Überlebenschancen vorliegen.
- 2) Metaanalysen werden von Studien generiert, die meistens mehrere Jahre alt sind. In einer Zeit großen medizinischen Fortschrittes (z. B. autologe Knochenmark und Blut-SCT oder neuer Medikamente wie Glyvec bei der CML) ist das Ergebnis einer Phase-III Studie, und umso mehr einer Metaanalyse, bereits überholt, bevor Sie beendet wird bzw. durchgeführt wurde. Eine randomisierte Studie kann problemlos bei hämatologischen Erkrankungen inklusive einer genügenden Langzeitbeobachtung bis zur Publikation 8 und mehr Jahre dauern. Das ist nicht immer im Sinne der Ressourcen (unnötige Phase-III Studien, wenn die Ergebnisse der Kontrollgruppe als katastrophal bekannt sind), des medizinischen Handelns und entspricht auch nicht der medizinischen Ethik. Wie Sie aus verschiedenen prominenten Gerichtsurteilen wissen, kann eine kurative Therapie einem Patienten nicht vorenthalten bleiben. Diese kurativen Therapien können auch in Phase-II Studien oder an nur wenigen Patienten erprobt worden sein, wenn diese an refraktären Patienten oder an Patienten mit bösartigen und foudroyant verlaufenden Erkrankungen ohne anderen Therapieoptionen durchgeführt werden.

Die Insuffizienz von Metaanalysen und von Ja/Nein Antworten zur Evidenz einer Behandlung wurde sehr rasch erkannt und international durch „Grades of Recommendation“ ersetzt. Diese sagen nicht „es liegt kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber Chemotherapie bei AML und ALL vor“ (IQWiG-Bericht Seite 154) sondern graduieren Evidenzen sowohl qualitativ als auch quantitativ. Für die Indikation zur SCT bei Patienten mit ALL z. B. kann man diese Evidenz in der Publikation von Hahn et al. BBMT 2006 (12:1-30) für Erwachsene entnehmen. Interessanterweise wird die Publikation im Vorbericht gar nicht erfasst, was bereits auf die Problematik der durchgeführten Selektion im IQWiG-Vorbericht hindeutet. Es werden zahlreiche retrospektive und prospektive Studien in diesem Bericht einfach exkludiert, auch wenn es dazu zahlreiche historische Kontrollstudien gibt. Eine Metaanalyse dieser Kontrollstudien könnte adäquate Kontrollpopulationen liefern, dies wurde aber verabsäumt.

Zur Bearbeitung der Fragestellung:

Berücksichtigt man die geringe Inzidenz hämatologischer Erkrankungen im Vergleich zu anderen Tumoren (z. B. Lungen- oder Mammakarzinom) oder nicht malignen Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Hypertonie) und die Heterogenität dieser Erkrankungen (AML in den verschiedensten zytogenetischen Risikogruppen und Remissionsstadien), dann muss man klar feststellen, dass Metaanalysen für die verschiedenen Subgruppen schwer durchführbar sind, da auch ständig neue Risikofaktoren publiziert werden (z. B. FLT-3).

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 3 von 9

Abhilfe kann hier nur die Berücksichtigung der wichtigen, die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussenden, Größen wie Risikofaktoren, Stadien und Alter bzw. Verlauf der minimalen Resterkrankung schaffen. In diesem Bericht wurde versäumt, die Krankheiten nach diesen größeren Risikofaktoren, die die Indikation zur SCT bestimmen, aufzuschlüsseln. Dies ist ein größerer Qualitätsmangel, der den Bericht in dieser Form inakzeptabel macht.

Risikofaktoren: Patienten mit „very high risk“ AML und ALL (multiaberranter Klon, 7q-, 5q- und ALL Ph⁺) haben eine extrem schlechte Prognose (weit unter 20 %) und können nicht in einer Indikation mit günstigen und normalen Karyotyp zusammengefasst werden [1]. Solche Patienten haben sowohl in retrospektiven multizentrischen Untersuchungen als auch in prospektiven Phase-II Studien mit der SCT deutlich bessere Ergebnisse. Eine Phase-III Studie wäre sicher nicht vertretbar, insbesondere bei Berücksichtigung der Ergebnisse der biologischen Randomisierung (siehe Anhang). Diese Indikation ist deshalb von der EBMT als Standardindikation ausgewiesen [2]. Ähnliche Überlegungen sind bei Patienten mit sekundären Leukämien oder bei Patienten mit PR nach 2 Induktionen anzustreben.

Stadien:

Patienten in CR2 haben nur bei wenigen ausgewählten Karyotypen eine Überlebenschance von ca. 20 %. Bei allen anderen AML Subtypen ist keine Chemotherapie kurativ und das mediane Überleben ist sehr limitiert. Hier gibt es genügend Ergebnisse, die den Stellenwert der SCT in CR2 unterlegen.

Alter:

Es ist bekannt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten über 60 Jahre unter 10 % liegt [3-5]. Bei dieser Gruppe von Patienten wurden sowohl in retrospektiven als auch in prospektiven Studien Ergebnisse zwischen 40 - 60 % mit der SCT beschrieben [6].

Minimal residual disease.

Patienten mit AML und ALL, die nach Chemotherapie noch Krankheitsaktivität aufweisen, haben eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit. Sollte ein Patient nach der Chemotherapie persistierende Krankheitsaktivität aufweisen, ist die SCT indiziert [2].

Einen wichtigen Hinweis über die Indikation bei AML und ALL gibt der EBMT Register und der „EBMT Survey“ wieder. Beide sind diesem Schreiben unter Anhang 1 beigelegt und zeigen dass Experten in diesem Feld über die Grenzen von einzelnen Staaten hinaus, die unverwandte SCT als eine essentielle Behandlung der AML ansehen. Interessanterweise gibt es für die AML und ALL wenige Abweichungen der SCT-Frequenzen in den verschiedensten Ländern (Gratwohl et al, Hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in Europe. Leukemia (2003) 17, 941–959.

Zu den verschiedenen Indikationen:

- Kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL:

Wie bereits erwähnt ist der Verlauf der minimalen Resterkrankung von entscheidender Bedeutung für die Rezidivfrequenz nach Chemotherapie. Das sind nicht Patienten im hämatologischen Rezidiv oder refraktäre Patienten im eigentlichen Sinne, sondern Patienten in hämatologischer Remission. Der Verlauf dieser Resterkrankung ist ein wesentlicher Parameter zur Indikation für die SCT auch bei Patienten mit „good risk cytogenetics“ (Laane et al, Hematologica 2006). Die Prognose von Patienten mit AML in CR 2 und höher sind in der Zusammenfassung von Leopold et al enthalten [7]. Die sehr schlechten Ergebnisse der high-risk AML wurden bereits angesprochen. Zahlreiche Studiengruppen haben deutlich bessere Ergebnisse bei Patienten mit hochrisiko AML nach verwandter und unverwandter SCT berichtet. Unter anderem hat auch die Ostdeutsche Studiengruppe Hämatologie und Onkologie (OSHO) in der deutschen Intergroupstudie des Kompetenznetzwerkes Leukämien auf die deutlich besseren Ergebnisse hingewiesen. Es handelt sich um eine biologische Randomisierung mit signifikanten Unterschieden (siehe Anhang 1). Bezüglich ALL verweise ich u. a. auf die Publikation von Hahn et al. und Cornelissen JJ, Blood 2001,97, 1572-1577.

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 4 von 9

- **Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener SCT gegenüber konventioneller Chemotherapie bei ALL vor. Entsprechende Studien wurden nicht identifiziert.** Siehe Publikation von Massenkeil et al. Hematol J 2004. Sogar Patienten mit refraktären Erkrankungen weisen Langzeitremissionen auf.

- **Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener SCT gegenüber myeloablativer Konditionierung bei ALL vor. Aus der einzigen identifizierten nicht randomisierten Studie ließen sich aufgrund methodischer Einschränkungen keine Hinweise auf einen Zusatznutzen oder Schaden für die nichtmyeloablativ Konditionierung ableiten.**

Diese Frage ist derzeit nicht von Bedeutung, da die Indikationen für die allogene SCT mit reduzierter Konditionierung bei Patienten durchgeführt werden, die nicht für eine konventionelle SCT entweder wegen Alter oder Begleiterkrankungen in Frage kommen. Wegen der unterschiedlichen Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien ist bei diesen Patienten auch eine randomisierte Studie nicht durchführbar. Bei jüngeren Patienten ohne Begleiterkrankungen ist eine randomisierte Studie erforderlich, um die SCT vergleichen zu können.

- **Vergleich nicht-myeloablativer allogener mit myeloablativer SCT bei AML:**

Siehe vorherige Antwort! Randomisierte Studien bei jüngeren Patienten werden derzeit vorbereitet.

- **Es liegt kein Beleg eines Nutzens der allogenen SCT mit in-vitro Aufbereitung des Transplantats bei ALL und AML vor. Die zu Grunde liegenden Studien bieten zumeist keine ausreichende methodische Sicherheit und/oder weisen für die untersuchten Krankheitsbilder nur sehr geringe Patientenzahlen auf.**

Hier ist auf die haploidente SCT zu verweisen. Zahlreiche Publikationen in Topjournals weisen auf die Wirkung der Haploidenten SCT und der Nabelschnurblut-SCT hin (Aversa, JCO, 2005 und Rocha NEJM, 2004)

- **Es liegen indirekte Hinweise für ein längeres Überleben nach einer dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei Patienten mit refraktären Verläufen der AML oder ALL vor. Insbesondere für ALL-Patienten hat dieses Ergebnis aufgrund der Anzahl von nur wenig auswertbaren Patienten eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.**

Hier fehlen die Arbeiten aus Seattle und Leipzig. Eine Zusammenfassung aller Arbeiten finden Sie unter Niederwieser et al, Blood 2003 und Hegenbart et al. 2006. Sollten Sie hier näheren Informationen brauchen stelle ich Ihnen die Informationen gerne zur Verfügung. Editorials über RIC und AML finden Sie u.a. unter:

Niederwieser et al, Critical Reviews in Hematology and Oncology 2005; Niederwieser et al, Best Practice & Research Clinical Haematology, 2006 und Niederwieser et al, Educational EHA, 2005. In diesen Arbeiten sind alle Publikationen zu diesem Thema zusammengestellt.

Interessant ist die Schlussfolgerung, dass die Durchführung einer SCT in den hier untersuchten Modifikationen bei Patienten mit einem nicht-refraktären Verlauf einer AML oder ALL außer in klinischen Studien nicht gerechtfertigt erscheint. Dies widerspricht dem Bericht des IQWiG selbst, in dem eingeräumt wird, dass es Hinweise für eine Reduktion der Mortalität bei Transplantationen mit reduzierter Konditionierung gibt. Die Arbeit zeigt auch einen Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie auf. Alle anderen Arbeiten über AML bei älteren Patienten weisen eine bis zu 50% höhere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu historischen Kontrollen sowohl in CR1 als auch in CR2 auf.

Weitere Kritikpunkte:

In verschiedenen Passagen des Berichtes gibt es inkorrekte Darstellungen:

- Seite 2. „außerdem soll durch die dosisreduzierte Konditionierung die Altersgrenze Transplantation angehoben werden. Es ist nicht so, dass die Altersgrenze angehoben werden soll, sondern dass nun ein kurativer Approach für ältere Patienten zur Verfügung steht.

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 5 von 9

- Seite 2. Die EBMT empfiehlt nur bei Patienten mit hohem oder mittlerem Risiko, im Rezidiv oder refraktäre Patienten. Im Text steht auch, dass Patienten mit niedrigem Risiko von einer SCT profitieren, wenn molekulare Persistenz vorliegt. Wird nicht erwähnt.

- gesamtes Manuskript: Der Begriff nicht-myeloablative SCT entspricht nicht der wissenschaftlichen Definition. Es gibt keine nicht-myeloablative SCT, da die überwiegende Mehrheit der Patienten einen kompletten Chimärismus erzielen und daher eine immunologische Myeloablation erfahren. Hierzu gibt es verschiedene Statements in wissenschaftlichen Zeitschriften. Seit vielen Jahren wird unter den kompetenten Personen und offiziellen Gesellschaften nicht mehr von nicht myeloablativer Stammzelltransplantation gesprochen. Es spricht nur der MDK von nicht-myeloablativer SCT.

Wir unterstützen und arbeiten an Phase III Studien und wünschen uns dass Phase III Studien, wo immer diese möglich sind, in noch größer Zahl in Europa durchgeführt werden. Intrinsische Probleme zur Durchführung von akademischen klinischen Studien (z. B. Regularia, Europäische Direktiven), die insbesondere in Deutschland streng gehandhabt werden und erhebliche finanzielle Belastungen hervorrufen (Versicherungskosten 10x höher als in den restlichen europäischen Staaten) hemmen derzeit diese Pläne in einer nicht unwesentlichen Form.

Aus den oben genannten Gründen sind die Schlussfolgerungen in diesem Vorbericht nicht richtig und werden so von der EBMT und auch von Patienten nicht akzeptiert.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dietger Niederwieser
Präsident
für den Vorstand

Reference List

1. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *New Engl J Med* 1995; 341(14):1051-1062.
2. Ljungman P, Urbano Ispizua A, Cavazzani Calvo M, Demirel T, Dini G, Einsele H et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2005.
3. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *New Engl J Med* 1994; 331(14):896-903.
4. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. *Blood* 2001; 98(3):548-553.
5. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients : the results of the United Kingdom medical research council AML11 trial. *Blood* 2001; 98(5):1302-1311.
6. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Stuart M, Greinix H et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low dose total body irradiation (TBI) based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24(3):444-453.

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 6 von 9

7. Leopold LH, Willemze R. The treatment of acute myeloid leukemia in first relapse: A comprehensive review of the literature. *Leukemia Lymphoma* 2002; 43(9):1715-1727.

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 7 von 9

Anhang 1

ACUTE LEUKAEMIA REGISTRY
1st & 2nd TRANSPLANTATION PERFORMED
FROM JANUARY 1994 TO JANUARY 2006 (n=40275)

| | | AML | | ALL | | |
|-------------|--------------------------|----------|--------|----------|--------|------|
| | | CHILDREN | ADULTS | CHILDREN | ADULTS | |
| AUTO | BM | 444 | 1901 | 275 | 643 | |
| | PB | 317 | 5566 | 448 | 1652 | |
| | BM + PB | 49 | 523 | 42 | 160 | |
| ALLO | HLA identical Sibling | BM | 814 | 3449 | 1553 | 1979 |
| | | PB | 157 | 4858 | 247 | 2016 |
| | | CB | 22 | 13 | 61 | 7 |
| | Family Mismatch | BM | 116 | 272 | 205 | 209 |
| | | PB | 180 | 695 | 277 | 364 |
| | Unrelated Donor Match | BM | 330 | 1236 | 996 | 1096 |
| | | PB | 116 | 1433 | 245 | 759 |
| | Unrelated Donor Mismatch | BM | 94 | 337 | 319 | 247 |
| | | PB | 51 | 359 | 80 | 213 |
| | Unrelated CB | | 123 | 104 | 291 | 110 |

ALWP - Hamburg - March 2006

EBMT Activity survey on HSCT in 2004: leukemias

| Indication | | Allogeneic 1 st Tx. | Autologous 1 st Tx. | Total |
|---------------------------|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| AML | 1st CR | 1354 | 874 | 2228 |
| | not 1st CR | 1060 | 155 | 1205 |
| ALL | 1st CR | 707 | 154 | 861 |
| | not 1st CR | 673 | 72 | 749 |
| CML | cP | 524 | 11 | 535 |
| | not cP | 278 | 19 | 297 |
| MDS (incl. Sec AL) | | 549 | 26 | 575 |
| MPS | | 199 | 11 | 210 |
| CLL | | 190 | 195 | 385 |

Final data 12/05

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 8 von 9

Anhang 2

Untersuchungen zur Behandlung von Patienten mit Hochrisiko AML mittels Chemotherapie, verwandter oder unverwandter SCT von der Ostdeutschen Studiengruppe Hämatologie Onkologie (OSHO).

Niederwieser et al.

Es wurden die randomisierten Studien AML '96 und AML 2002 der OSHO (≤ 60 Jahre) hinsichtlich der Wertigkeit der allogenen Transplantation in erster kompletter Remission für die Patienten mit prognostisch ungünstiger Zytogenetik ausgewertet. Infolge der genetischen Randomisation-Durchführung einer allogenen Transplantation bei Verfügbarkeit eines HLA-identen Geschwister- oder Fremdspenders - wurde eine *as treated* Analyse vorgenommen. Um den Bias in der Untersuchung möglichst gering zu halten, wurde eine Landmark-Analyse unter Berücksichtigung des wesentlichsten prognostischen Faktors, der Zytogenetik durchgeführt. D. h., der Modellansatz bezog ausschließlich Patienten mit einem prognostisch ungünstigen zytogenetischen Befund, Patienten nach Erreichen einer kompletten Remission entsprechend dem Studienprotokoll sowie Patienten in anhaltender erster kompletter Remission zum Zeitpunkt der Transplantation bzw. zweiten Konsolidierungstherapie in die Analyse ein. Unter diesen Vorgaben fanden insgesamt 54 Patienten Eingang in die Auswertung (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Auswahl und Zusammensetzung ($p=0,04$) der in die Analyse einbezogenen Patienten. Die deutliche Differenz ($p=0,01$) zwischen Erreichen der kompletten Remission (CR) und Einbezug in die vorliegende Analyse für die Studie AML '96 resultiert hauptsächlich aus dem Auftreten von Frührezidiven ($n=9$) und 3 Frühodesfällen.

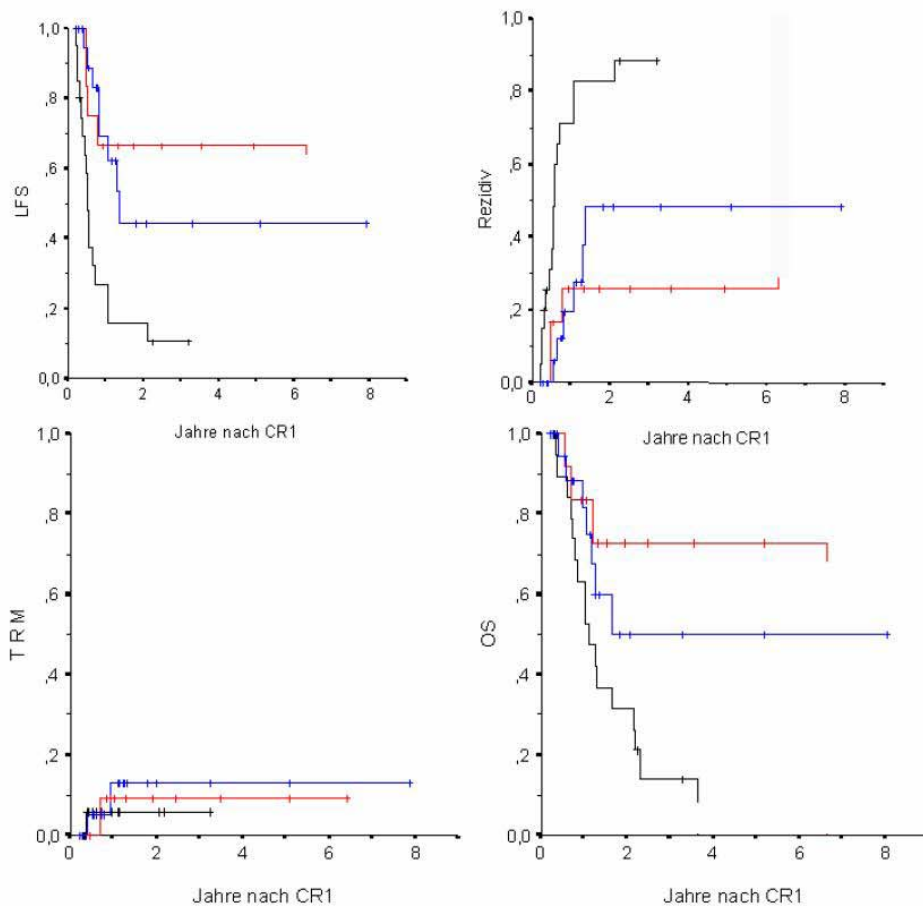
| Studie | upfront Registrierung / Randomisation [n _{gesamt}] | prognostisch ungünstige Zytogenetik [n] | % CR | anhaltende CR vor allogener SCT bzw.2. Konsolidierungs- chemotherapie [n] |
|--------------------------------------|--|--|-------------------|---|
| AML '96 (#033) 1997 - 2002 | 371 | 76 | 50 (38 / 76) | 21 verwandt = 5 unverwandt = 4 Konsol.-CT = 12 |
| AML 2002 (#061) 2002 - aktuell | 337 | 62* | 63 (39 / 62) | 33 verwandt = 7 unverwandt = 17 Konsol.-CT = 9 ($p = 0,04$) |

* sofern vorliegend, da aktuell rekrutierende Studie

Der Vergleich der verschiedenen Konsolidierungstherapie hinsichtlich des leukämiefreien Überlebens (LFS), der Rezidivinzidenz und des Gesamtüberleben (Abb. 1) ergibt einen signifikanten Vorteil für die allogene SCT gegenüber der Konsolidierungstherapie. Hinsichtlich der behandlungsbedingten Mortalität besteht zwischen den einzelnen Konsolidierungsverfahren kein Unterschied. Die Zeitabstände von CR1 bis SCT sind für die verwandte SCT 76 Tage, für die unverwandte SCT 70 Tage und für die Chemotherapie 64 Tage. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. ($p=0.49 - 0.20$)

Stellungnahme: Prof. Dr. D. Niederwieser Seite 9 von 9

Kaplan-Meier-Kurven und Logrank-Test für das leukämiefreie Überleben (LFS), die Rezidivwahrscheinlichkeit, die behandlungsbedingte Mortalität (TRM) und das Überleben (OS) für die Konsolidierungstherapien verwandte und unverwandte SCT sowie chemotherapeutische Konsolidierung (KCT)



LFS: verwandte SCT (rot) - n = 12, $pp = 0,67 \pm 0,14$; unverwandte SCT (blau) - n = 21, Median = 490 d, $pp = 0,44 \pm 0,14$; KCT - n = 21, Median = 196 d, $pp = 0,11 \pm 0,07$. Logrank-Test: verwandte SCT vs. KCT - $p = 0,005$, unverwandte SCT vs. KCT - $p = 0,002$.
 Rezidivinzidenz: verwandte SCT (rot) - n = 12, $pp = 0,26 \pm 0,13$; unverwandte SCT (blau) - n = 21, $pp = 0,48 \pm 0,15$; KCT - n = 21, Median = 201 d, $pp = 0,89 \pm 0,08$. Logrank-Test: verwandte SCT vs. KCT - $p = 0,003$, unverwandte SCT vs. KCT - $p = 0,0006$.
 Behandlungsbedingte Mortalität: verwandte SCT (rot) - n = 12, $pp = 0,10 \pm 0,09$; unverwandte SCT (blau) - n = 21, $pp = 0,14 \pm 0,10$; KCT - n = 21, $pp = 0,06 \pm 0,06$. Logrank-Test: *nicht signifikant*.
 Überleben: verwandte SCT (rot) - n = 12, $pp = 0,73 \pm 0,14$; unverwandte SCT (blau) - n = 21, Median = 613 d, $pp = 0,50 \pm 0,14$; KCT - n = 21, Median = 196 d, $pp = 0,14 \pm 0,08$. Logrank-Test: verwandte SCT vs. KCT - $p = 0,008$, unverwandte SCT vs. KCT - $p = 0,048$

Zusammenfassung

Obwohl die analysierte Patientenanzahl aus biometrischer Sicht eher klein ist, zeigt diese Evaluation, dass der Einsatz der allogenen Transplantation bei Patienten mit prognostisch ungünstiger Zytogenetik zum frühest möglichen Zeitpunkt nach Erreichen der CR, eine signifikante Verbesserung des Krankheitsfreienüberlebens für diese Hochrisikogruppe bedeutet.

29. Prof. Dr. C. Peschel, Dr. H. Menzel, Dr. U. Keller

Organisation:

III. Med. Klinik, Universitätsklinikum München

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Peschel, Dr. H. Menzel, Dr. U. Keller Seite 1 von 4

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG zur „Stammzelltransplantation bei den Indikationen ALL und AML....“, Auftrag N05/03a

Dr. H. Menzel, Dr. U. Keller, Prof. Dr. C. Peschel
Stammzelltransplantation, Med. Klinik III, Klinikum rechts der Isar der TU München

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Keine. Das Literaturverzeichnis ist umfangreich und aktuell.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht

Zu 5.4.5 Bewertung der allogenen Transplantation vom nicht verwandten Spender

Die Verfasser stellen fest, dass vom EBMT-Register keine Daten zur konventionellen Chemotherapie erwachsener Patienten mit ALL und AML erfasst werden und dass deshalb kein direkter Vergleich mit der Intervention allogene Transplantation vom nicht verwandten Spender erlaubt sei. Die Daten wurden deshalb von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Es liegen jedoch Daten zur Fremdspendertransplantation von 1574 erwachsenen Patienten mit ALL und 2318 Patienten mit AML vor, die keine Berücksichtigung bei der Bewertung des Nutzens der Methode der allogenen SZT vom Fremdspender finden. Aus unserer Sicht muss eine vergleichende Auswertung dieser EBMT-Registerdaten mit den publizierten Daten der etablierten ALL- und AML-Studiengruppen durchgeführt werden. Auch wenn eine vergleichende Auswertung fremdallogener transplantierten Patienten, z.B. zu einer historischen Vergleichsgruppe oder als Matched-Pair-Analyse, aus statistischer Sicht kritikwürdig erscheint, werden solche Analysen der klinischen Situation eher gerecht.

Allogene Transplantation vom nicht verwandten Spender bei ALL

Der Vergleich der EBMT-Registerdaten mit den Studiendaten zum Beispiel der Swedish Adult ALL Group und der GMALL-Gruppe für die Patienten mit Hochrisiko-ALL, die konventionell behandelt wurden, drängt sich auf.

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Peschel, Dr. H. Menzel, Dr. U. Keller Seite 2 von 4

Die schwedische Studiengruppe (Hallböök et al., 2002) verglich bei Hochrisiko-ALL-Patienten 3 Therapiegruppen miteinander: 1. Patienten, die eine allogene SZT vom Familienspender erhielten. 2. Patienten, die eine allogene SZT vom HLA-identischen Fremdspender erhielten und 3. Patienten, die eine autologe Stammzelltransplantation erhielten. Patienten, die mit einer Bcr-Abl-positiven ALL autolog transplantiert wurden, erzielten ein DFS nach 5 Jahren von 0%. Das ist auch das Ergebnis, das frühere Studien für die intensive Chemotherapie ohne Transplantation in dieser Patientengruppe erzielten (Review: Faderl, S. et al., Blood 1998). Patienten mit einer Bcr-Abl-positiven ALL, die eine allogene SZT erhalten hatten, erzielten ein 5-Jahres DFS von 30%. Der Unterschied zwischen autologer Transplantation und allogener Transplantation (Familien- und Fremdspender) ist selbst bei der beklagten kleinen Zahl an Transplantationen signifikant ($p=0,04$). Patienten, die nach der SZT eine limitierte GVHD entwickelten, erzielten eine DFS nach 5 Jahren von 53%. Patienten ohne GVHD erzielten ein 5-Jahres DFS von 22%. Der Unterschied ist hochsignifikant ($p=0,0008$). Es gab *keinen* signifikanten Unterschied zwischen der Transplantation vom HLA-identischen Familienspender vs. der Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv, d.h. auch bezogen auf Patienten mit anderen in der Studie definierten Hochrisikofaktoren.

In der deutschen GMALL-Studie 05/93 hatten BCR-ABL-positive Patienten, die nicht allogent transplantiert wurden mit konventioneller Chemotherapie und intensiver Erhaltungstherapie in 1.CR eine Wahrscheinlichkeit von 7% nach 3 Jahren noch in Remission zu sein. Von den Patienten, die in 1. CR transplantiert wurden, lebten nach 3 Jahren noch 27%. Die allogene Transplantation hat somit in dieser definierten Subgruppe von Patienten das Überleben fast vervierfacht (Hoelzer et al., Hematology 2002; 162-92, Ihre Quelle: 349).

Somit ist mit diesen beiden beispielhaft aufgeführten Studien klar belegt, dass bei der Gruppe der Bcr-Abl-positiven ALL-Patienten die allogene SZT vom HLA-identischen Fremdspender der alleinigen Chemotherapie und der autologen SZT überlegen ist. Des Weiteren ist der Mechanismus des GVL-Effektes in der Bcr-Abl-positiven ALL durch limitierte GVHD belegt.

Allogene Transplantation vom nicht verwandten Spender bei AML

Bei AML Patienten mit Hochrisikozytogenetik und/oder frühem Rezidiv nach Abschluss einer konventionellen Chemotherapie ist das Überleben mit konventioneller Chemotherapie katastrophal. (Byrd et al., Blood Dec. 2002, Vol. 100, No 13). Demgegenüber haben Patienten mit Hochrisikozytogenetik, die in 1. CR allogent von einem Familienspender transplantiert

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Peschel, Dr. H. Menzel, Dr. U. Keller Seite 3 von 4

wurden, ein signifikant besseres Überleben als Patienten für die kein Familienspender verfügbar war (Suciu et al., 2003, Ihre Quelle No. 681). Die deutsche HD98A Studie untersuchte die allogene Transplantation bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik AML (biologische Risikostratifikation). Ca. 50% der allogenen transplantierten Patienten wurden von einem Fremdspender transplantiert, das 2-Jahres Gesamtüberleben lag bei 38,5%. Die Subgruppenanalyse (Familien- versus Fremdspender-SCT) zeigte, dass die Transplantation vom Fremdspender mit einer höheren Mortalität aufgrund vermehrt auftretender GVHD, im Ausgleich jedoch mit einer geringeren Rezidivrate aufgrund vermehrten GVL-Effektes einherging. In aktuelleren Arbeiten wird die Gleichwertigkeit der SCT vom HLA-identischen Familienspender mit der SCT vom HLA-identischen Fremdspender berichtet (Dahlke, J. et al., BMT 2006, Ihre Quelle No. 176).

Aufgrund verbesserter HLA-Typisierungstechniken und einer besseren Spenderauswahl (jüngere Spender, kürzere Suchzeiten) konnten gerade in den letzten Jahren die Ergebnisse der Fremdspendertransplantation verbessert werden. Bei älteren Patienten (>40 – 65 Jahre) sind die Spender Älter. Vergleichende Daten zur HLA-identischen Familienspendertransplantation vom älteren Spender (38 -75 Jahre, n = 107) mit der HLA-identischen Fremdspendertransplantation vom jüngeren Spender (18-37 Jahre, n=74) zeigen einen Vorteil für die SZT vom jüngeren Fremdspender (DRST-Report 2004, Seiten 25+25, siehe Anhang). Insgesamt scheint die allogene Transplantation von einem HLA-identen Familien- oder Fremdspender konventionellen Strategien zumindest bei Patienten mit zytogenetisch definiertem Hochrisiko überlegen zu sein (Schlenk et al., BMT Supplement 1 S3, siehe Anhang). Solange weitere Überlebensdaten für Patienten mit Hochrisikozytogenetik und Hochrisikoverlauf (keine CR, CR erst nach Salvage) aus aktuellen laufenden Studien (z.B. AMLSG 07/04) nicht vorliegen, muss die allogene SCT bei AML - ob vom Familienspender oder vom Fremdspender - im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie als positiv bewertet werden.

Allogene Transplantation vom nicht verwandten Spender bei akuten Leukämien - Verfügbarkeit von HLA-identen Familienspendern

In Anbetracht der stark begrenzten Verfügbarkeit eines HLA-identischen Familienspenders für die absolute Mehrzahl der jüngeren Patienten (Wahrscheinlichkeit < 20%) und fehlendem Hinweis auf ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben nach allogener SCT vom HLA-identischen Fremdspender ist ein Ausschluss der allogenen Fremdspender-SCT ethisch nicht vertretbar. Insbesondere für Patienten mit ethnisch kaukasischem Hintergrund stehen

Stellungnahme: Prof. Dr. C. Peschel, Dr. H. Menzel, Dr. U. Keller Seite 4 von 4

mittlerweile ca. 10 Millionen registrierte potentielle SCT Spender zur Verfügung. Mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 85 % kann für dieses Patientenkollektiv ein geeigneter Fremdspender gefunden werden.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Bei der Festlegung der Prüfintervention erfolgte der folgenreichste methodische Fehler bei der Festlegung der Vergleichsintervention zur allogenen Stammzelltransplantation vom nicht verwandten Spender. Hier wurde als Vergleichsintervention die konventionelle Chemotherapie gewählt. Ganz richtig bemerken die Verfasser bei der Auswertung: „Der Stellenwert der allogenen Fremdspendertransplantation gegenüber einer konventionellen Chemotherapie *im direkten Vergleich* muss als nicht untersucht und somit (als) unklar angesehen werden“. Dies gilt nach Ansicht der Verfasser sowohl bei der ALL als auch bei der AML. Mit Interesse kann man feststellen, dass der korrekte methodische Ansatz erkannt, aber nicht durchgeführt worden ist: Vergleicht man zunächst den Einsatz der allogenen Transplantation vom HLA-identischen Familienspender mit der konventionellen Chemotherapie und danach den Einsatz der Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender mit der Transplantation vom HLA-identischen Familienspender, dann sollte eine Bewertung der allogenen Transplantation vom HLA-identischen Fremdspender möglich sein. Dieser Weg ist indirekt. Patientengruppen sind nicht zeitlich parallel und nicht zufällig zugeordnet. Letzteres ist aber aus ethischen Gründen schlichtweg nicht möglich.

Die Verfasser des Vorberichtes verfahren aus rein statistischer Sicht korrekt. *Im Sinne der Bewertungskriterien* des Vorberichtes fehlt in allen bisher publizierten Arbeiten zur fremdallogenen SCT die Vergleichsgruppe der konventionellen Chemotherapie. Hierfür gibt es jedoch offensichtliche klinische, historische und ethische Gründe. Diese sollten bei der Bewertung Berücksichtigung finden.

30. Dr. F. J. Oldiges, R. Pfeifer

Organisation:

G-BA Patientenvertretung, Kuratorium IQWiG (Oldiges)

Stellungnahme: Dr. F. J. Oldiges, Renate Pfeifer Seite 1 von 1

**Stellungnahme der Patientenvertretung zum Vorbericht
Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL)
und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen
Auftrag N05/03-A**

Bonn, den 17.07.06

1. Der Vorbericht wird den sehr heterogenen Krankheitsbildern der ALL und AML nicht gerecht. Die prognostisch unterschiedlichen Subgruppen der akuten Leukämien wurden in der vorliegenden Bewertung nicht differenziert berücksichtigt.
2. Die Therapien bei diesen Erkrankungen sind heute dank modernster diagnostischer Verfahren sehr individuell und risikoadaptiert, d.h. es ist möglich vor und während der Behandlung das ganz individuelle Risiko des Patienten abzuschätzen (schlechtes Ansprechen auf Cortison, späte Remission, besondere genetische Veränderungen) und dann eine entsprechend angepasste Therapie durchzuführen. So gibt es Patienten, die sehr früh einer Transplantation zugeführt werden müssen, da ihre Chancen mit einer konventionellen Chemotherapie deutlich schlechter sind als mit der Transplantation und ein anderer Patient bei gleicher Grunderkrankung mit konventioneller Chemotherapie eine gute Prognose hat. Bei anderen wird erst bei einem Rezidiv über eine Transplantation nachgedacht. Der Patient muss als Individuum behandelt werden. Auch wenn es keine evidenzbasierte Medizin gibt, erwartet er Hilfe. Es gibt Leitlinien, die dem Arzt bei seiner Entscheidung helfen.
3. Dies ist in Studien, die aus ethischen Gründen selten vergleichend durchgeführt werden können, nur schwer darstellbar. Daher kann nicht in allen Fällen z.B. die schlecht wirksame Chemotherapie mit der Stammzelltransplantation verglichen werden.
4. Es wird im Bericht von „Nutzen nicht belegt“ gesprochen, gemeint ist aber der zusätzliche Nutzen – dies ist ein sehr großer Unterschied, da doch die geprüfte Methode vergleichbare Ergebnisse wie die Vergleichsinterventionen vorweist. Damit ist der Nutzen belegt.
5. Der häufige Hinweis, keine Studien wurden identifiziert, kann nicht zu einer solchen Nutzenbewertung führen.
6. Die Erkrankungen sind tödlich und nach dem Beschluss des Bundesverfassungsgerichts vom Dezember 2005 steht jedem Patienten in einer solchen Situation ein Verfahren, welches eine Heilung ermöglicht, zu. Dennoch kann nicht der Klageweg der Weg für die betroffenen Patienten sein.
7. Die Fragen, die beantwortet werden sollten, werden nicht beantwortet, denn es herrscht in weiten Teilen Konsens über die Nutzenbewertung der Stammzelltransplantation. Es gibt nur eine geringe „Fehlversorgung“. Wie diese vermieden werden kann, darauf erhalten wir keine Antwort.
8. Zur inhaltlichen Auseinandersetzung und Bewertung einzelner Studien finden Sie Ansprechpartner in der Themengruppe des G-BA.

Renate Pfeifer
Patientenvertreterin in der Themengruppe Stammzelltransplantation des
Unterausschusses Methodenbewertung des G-BA
Deutsche Leukämie Forschungshilfe – Dachverband – Aktion für krebskranke Kinder

Dr. F.J Oldiges – Mitglied des Kuratoriums

31. Prof. Dr. M. Schleuning

Organisation:

Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

Stellungnahme: Prof. Dr. M. Schleuning Seite 1 von 1

Von: Schleuning [schleuning.kmt@dkd-wiesbaden.de]
Gesendet: Freitag, 21. Juli 2006 12:44
An: n05-03a@iqwig.de
Cc: Christoph Schmid; Hans Kolb; mathias.freund@med.uni-rostock.de
Betreff: Vorbericht Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Als Mitarbeiter und Autor der von Ihnen bewerteten Studien mit den Referenznummern 42 und 43 gebe ich folgende Stellungnahme zum Vorbericht "Stammzelltransplantation bei den Indikationen AML und ALL bei Erwachsenen" ab.

1. Die mit Ref. Nr. 42 zitierte Studie schloss 75 Patienten mit Hochrisiko AML und MDS ein. Wenn nun diese Studie ihre Kriterien erfüllt hat, um für die Bewertung der Stammzelltransplantation bei AML relevant zu sein, dann ist es nicht nachvollziehbar, warum nur eine Untergruppe von 27 primär oder sekundär refraktären Patienten tatsächlich betrachtet wird.

2. Bei der Darlegung der Ergebnisse der Studie Ref.Nr. 42 wird auf Seite 142, Abs. 2, Zeilen 4 und 5 von primär und sekundär refraktären Patienten mit einem verwandten Spender gesprochen. Hier sind die Ergebnisse falsch dargestellt. Tatsächlich waren bei diesen refraktären Patienten 14 mit verwandtem Spender und 13 mit nicht verwandtem Spender (siehe Tab. 2). Folgerichtig ist auch die Darstellung auf Seite 151, letzter Absatz falsch. Zusätzlich ist hier ein neuer Fehler zu bemängeln, da jetzt nur von sekundär refraktären Verläufen berichtet wird. Richtig müsste es primär und sekundär refraktär heißen. Der oben beschriebene Fehler führt auch zur Fehlbewertung auf Seite 152, Absatz 2.

3. Bei der multizentrischen Studie mit refraktären Pat. (Ref.Nr 43) wurde durch IQWIG erneut nur eine Subgruppe (primäres Induktionsversagen) betrachtet. Darüberhinaus wird behauptet, dass keine getrennte Berichterstattung für Patienten mit Familien- und Patienten mit Fremdspendertransplantation erfolgte. Dies ist unrichtig. In der Sektion Material und Methoden wird klar dargestellt, dass alle Variablen, die univariat ein Signifikanzniveau unter 0.1 erreichen in die multivariate Analyse einbezogen wurden. Weiter ist ausgeführt das die Art des Spenders analysiert wurde. Nachdem die Art des Spenders aber o.g. Signifikanzniveau mit Bezug auf Überleben nicht erreicht hatte wurden hierfür keine weiteren Analysen durchgeführt. Die Quintessenz ist, dass das Outcome in beiden Gruppen identisch war. Auch diese fehlerhafte Darstellung findet sich bei der Bewertung der Studie auf Seite 152, Absatz 2 wieder.

Summarisch zeigte die Analyse dieser beiden Studien durch IQWIG sowohl methodische (Subgruppenanalysen) als auch inhaltliche Mängel, die daran zweifeln lassen ob alle Studien mit der gebotenen Sorgfalt und dem notwendigen Sachverstand analysiert wurden.


Prof. Dr. Michael Schleuning

32. Dr. N. Schlottmann, Dr. M. Brenske, Dr. K. Schorn

Organisation:

Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG)

Stellungnahme: Dr. N. Schlottmann, Dr. M. Brenske, Dr. K. Schorn Seite 1 von 5

| | |
|--|--|
|  | DEUTSCHE KRANKENHAUS GESELLSCHAFT |
| Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki Dillenburgstr. 27 51105 Köln | Bundesverband der Krankenhausträger in der Bundesrepublik Deutschland |

| | | | |
|---------------|---|---------------------------------|-----------|
| Unser Zeichen | Telefon Durchwahl +49 (0) 30 3 98 01 - | Telefax +49 (0) 30 3 98 01 - | Datum |
| Dez. V | 1510 | 3510 | 6.07.2006 |

Stellungnahme der DKG zum Vorbericht N05/03-A "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen"

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Sawicki,
sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die relevante Literatur zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen ggf. unter Berücksichtigung von Subgruppen im Hinblick auf Nutzen und Risiken methodisch zu bewerten. Hintergrund dieses Auftrages ist es, dem G-BA eine differenzierte Entscheidung für das laufende Überprüfungsverfahren der Methode gemäß § 137c SGB V daraufhin zu ermöglichen, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist. Nach Zahlen des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen wurden im Jahr 2004 56 % aller allogenen Stammzelltransplantationen in Deutschland bei Patienten mit akuten Leukämien durchgeführt, entsprechend 853 Transplantationen. Aus diesen Zahlen lässt sich ableiten, dass es sich bei den akuten Leukämien um eines der Hauptindikationsgebiete der Stammzelltransplantation in Deutschland handelt. Dem Institut obliegt daher eine hohe Verantwortung für eine differenzierte Bewertung, insbesondere unter Berücksichtigung, dass es sich bei den akuten Leukämien um lebensbedrohliche aber auch seltene Erkrankungen handelt. Obwohl der jetzt vorgelegte Vorbericht auf einer methodisch hochwertigen Literaturrecherche beruht, wird er aus Sicht der DKG leider den Auftragserfordernissen in wichtigen Bereichen nicht gerecht.

Postfach 12 05 55
D-10595 Berlin
Wegeleystraße 3
D-10523 Berlin

Telefon
+49 (0) 30 3 98 01 - 0
Telefax
+49 (0) 30 3 98 01 - 3000

dkgma@dkgev.de
<http://www.dkggev.de>
USI-IdNr. DE110255528

Deutsche Bank AG Berlin
Kto.-Nr. 865 11 77 (BLZ 100 700 00)
Postbank Köln

Stellungnahme: Dr. N. Schlottmann, Dr. M. Brenske, Dr. K. Schorn Seite 2 von 5

Im Einzelnen möchten wir zum Vorbericht wie folgt Stellung nehmen:

Bereits in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan vom 31.8.2005 haben wir darauf hingewiesen, dass bei der Indikation ALL nur für spezielle Fragestellungen zur allogenen Stammzelltransplantation (refraktäres Rezidiv, in-vitro Aufbereitung und nicht-myoablativ) eine Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss vorläge. Zwar müssen ggf. im Rahmen der Bewertung der nicht-myoablativen SZT auch Vergleichsdaten zur myoablativen SZT herangezogen werden. Dieses sollte aber nicht als Begründung gelten, dass nunmehr in dem abgeschlossenen Vorbericht eine Nutzenbewertung für die gesamte allogene SZT mit nicht verwandtem Spender bei ALL durchgeführt wurde. Diese offensichtliche Abweichung von der Auftragslage des G-BA erscheint umso gravierender, als dass sich zahlreiche zeitliche Verzögerungen bei der Berichtserstellung ergeben haben. Zudem wurden vom Institut für diese Indikation keine Studien identifiziert und ein Nutzenbeleg verneint. Da, wie im folgenden erläutert, relevante Studien nicht berücksichtigt wurden, entspricht diese Bewertung aus unserer Sicht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis. Unabhängig von einer weiteren inhaltlichen Kritik bitten wir Sie daher, den Vorbericht dem Auftrag anzupassen.

Sie haben nach unserer Einschätzung den Auftrag zudem insgesamt etwas abweichend zu seiner Intention interpretiert. Im Auftragsgegenstand wird ausdrücklich die Literaturbewertung in den Vordergrund gestellt. Er lautete daher nicht, wie viele Aufträge zu anderen Themen, "Nutzenbewertung der". Zwar war diese Literaturbewertung in Hinblick auf den Nutzen zu sehen, was sicherlich auch eine Gesamteinschätzung/Fazit des IQWiG ermöglicht. Gleichwohl war dies aber nicht dahingehend zu interpretieren, dass bereits im Vorfeld eine rein formale und sich scheinbar im Verlauf der Recherche und Bearbeitung nicht anpassende Ausschlussgrenze für Literatur festgelegt werden kann. Dies ist insbesondere bei den Indikationen problematisch, bei denen keine, widersprüchliche oder qualitativ wenig überzeugende Studien identifiziert wurden. Gerade hier ist es für den G-BA mit Blick auf seine zu treffenden Entscheidungen von Bedeutung, wie sich die Studiensituation auf der nächst niedrigeren Evidenzstufe darstellt. Es wäre bedauerlich, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss hier am Ende noch umfangreiche Nacharbeiten durchführen müsste.

Unzweifelhaft handelt es sich bei den akuten Leukämien einerseits um schwerwiegende Erkrankungen mit, unbehandelt, deterministischem Verlauf und andererseits auch um seltene Erkrankungen. Ob die von Ihnen diesbezüglich erhobenen Anforderungen an die Studienqualität der klinischen Realität dieser Erkrankungen überhaupt entsprechen kann, erscheint auch unter Berücksichtigung Ihres Methodenpapiers diskussionswürdig.

Der beeindruckende Therapiefortschritt, insbesondere bei den kindlichen akuten Leukämien, beruht auf einer kontinuierlichen klinischen Forschung häufig mittels aufeinander aufbauenden Therapieoptimierungsstudien. Auch der in den letzten Jahren mit erheblichen Aufwand betriebene Aufbau von Registern hat einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den zunehmenden Erkenntnisgewinn gehabt. Es ist zwar unzweifelhaft, dass Daten aus Beobachtungsstudien mit Vorsicht zu interpretieren sind, diese Daten jedoch weitgehend zu ignorieren, entspricht weder der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion noch erscheint es angesichts der

Stellungnahme: Dr. N. Schlottmann, Dr. M. Brenske, Dr. K. Schorn Seite 3 von 5

Schwere und Seltenheit der akuten Leukämien im Erwachsenenalter angemessen. Für eine sachgerechte Beurteilung der SZT durch den G-BA sollte das Institut daher auch weitere Erkenntnisse aus Beobachtungsstudien und Registerdaten darstellen. Auch wenn für bestimmte Teilfragestellungen wie z.B. für die „in- vitro Aufbereitung des Transplantates bei ALL“ randomisierte Studien (RCT) identifiziert wurden, kann auch hier der Verzicht auf die Berücksichtigung zusätzlicher Beobachtungsstudien zu falschen Schlüssen führen. Insbesondere dann, wenn identifizierte RCT's aufgrund geringer Patientenzahlen und methodischer Schwächen nur eingeschränkte Beurteilungen zulassen, sollte zwingend geprüft werden, ob sich aus größeren Beobachtungsstudien oder Registerdaten ergänzende Erkenntnisse generieren lassen. Ob diese Prüfungen erfolgt sind geht aus dem Bericht nicht überall klar hervor.

Der Bericht zielt in seiner Untersuchungsrichtung in erster Linie darauf ab, einen Zusatznutzen der Stammzelltransplantation zu suchen. So wird z.B. aus der Studienlage zur autologen SZT bei ALL, wo auf Basis von RCT-Daten kein eindeutiger Unterschied zwischen SZT und Chemotherapie festgestellt werden konnte, das Fazit gezogen „es liegt kein Beleg eines Nutzens vor“ und es „fehlen Hinweise auf einen Zusatznutzen“. Bezogen auf den Bewertungsprozess nach § 137c SGB V sind diese Schlussfolgerungen weder sachgerecht noch erforderlich. Auch die Erkenntnis, dass sich der Nutzen einer Methode in einem ähnlichen Bereich befindet, wie dem, alternativ zur Verfügung stehender Methoden, wäre wertvoll, da diese in den Kontext der Bewertung von medizinischer Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung im Rahmen des Abwägungsprozesses einfließen würde. Wir verweisen hier auch auf bestehende Beanstandungen von Beschlüssen zu § 137c SGB durch das Bundesministerium für Gesundheit, die unter anderem damit begründet wurden, dass der G-BA bei seinem Bewertungsanspruch fälschlicherweise davon ausging, eine Methode müsse einer anderen überlegen sein.

Als Ziel des Berichtes wird von Ihnen die Bewertung der Stammzelltransplantation im Vergleich zur Chemotherapie und im Vergleich untereinander beschrieben (siehe S.8 des Vorberichtes). Diese Zielsetzung entspricht bezüglich der Vergleichsinterventionen der in der Themengruppe des G-BA aufgestellten Forderung nach einem direkten und indirekten Vergleich mit der Chemotherapie. Vor diesem Hintergrund erscheint es unverständlich, dass unter 4.1.2 in Bezug auf die allogene und autologe SZT als Vergleichsintervention ausschließlich Chemotherapie festgelegt wird und demzufolge eine größere Anzahl relevanter Studien (z.B. allogene SZT mit verwandtem Spender vs. allogene SZT mit nicht verwandtem Spender) von der Bewertung ausgeschlossen wurden. Nach unserem Kenntnisstand ist es in den entsprechenden Fachkreisen unzweifelhaft, dass in vielen Teilindikationen der akuten Leukämien die allogene SZT mit verwandtem Spender als bestmögliche Therapieoption gilt. Dieser Umstand hätte bei der Studienauswahl Berücksichtigung finden müssen, so dass auch indirekte Vergleichsschlüsse zur Chemotherapie hätten gezogen werden müssen. Relevante Vergleichsstudien, die im Zweifel auch analog Bewertungen begründen können müssten nach unserer ersten orientierenden Information in ausreichender Anzahl und Qualität vorliegen (z.B. Cook et al.¹, Reiffers et al.², Schmid et al.³).

¹ Cook G, Clark RE, Crawley C, Mackinnon S, Russell N, Thomson K, Pearce RM, Towson K, Marks DI The outcome of sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission who were initially refractory to first induction chemotherapy. Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Mar;12(3):293-300.

Stellungnahme: Dr. N. Schlottmann, Dr. M. Brenske, Dr. K. Schorn Seite 4 von 5

Im Vorbericht des IQWiG vermissen wir weiterhin Erläuterungen zur Bewertung von Subgruppen. Auf Basis der vorgelegten pauschalen Nutzenbewertung des Institutes wird eine differenzierte Entscheidung des G-BA im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach §137c SGB V und auf Basis der Verfahrensordnung nur schwer möglich sein. Unter anderem Fehlen Auslassungen zu möglichen Hochrisikokollektiven, verschiedenen Altersgruppen und möglichen Subgruppen, denen ansonsten keine therapeutischen Option mehr zur Verfügung stehen. Obwohl diesbezügliche Analysen aufgrund der komplexen Studienlage schwierig sein mögen, könnte dennoch in der Ergebnisbeschreibung z.B. auf den Schweregrad der jeweils untersuchten Population bzw. die Akutizität der Erkrankung eingegangen werden.

Den Verzicht auf die Einbeziehung von systematischen Übersichten in das Bewertungsverfahren halten wir grundsätzlich für nicht kongruent mit der Verfahrensordnung des G-BA. Mindestens wäre zu fordern, relevante Schlussfolgerungen/Empfehlungen der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten im Bericht darzustellen und zu kommentieren. Die Einbeziehung ist aus unserer Sicht eindeutig auch im Auftragsgegenstand enthalten gewesen, da dort von „Identifizierung relevanter **Literatur** entsprechend der Bewertungsbögen für Studien und **Informationssynthesen**“ gesprochen wird. Für die im G-BA zu treffenden Versorgungsentscheidungen für Deutschland wäre es insbesondere hilfreich zu erfahren, wie beispielsweise in anderen Gesundheitssystemen auf Basis gleicher Studienlage medizinische Maßnahmen bewertet wurden.

Der Auftrag an das Institut sah ebenso vor, die vom G-BA eingeholten Stellungnahmen im Bewertungsverfahren zu berücksichtigen. Leider hat das Institut diese Stellungnahmen nur dahingehend berücksichtigt, dass eine Überprüfung auf relevante Literaturzitate erfolgte. Wünschenswert wäre, die relevanten Stellungnahmen auch inhaltlich in den Bewertungsprozess einzubeziehen, da diese Aufgabe ansonsten im G-BA nachträglich erfolgen muss.

Im Übrigen möchten wir auf weitere Hinweise aus den Stellungnahmen der die DKG im G-BA begleitenden Experten verweisen.

Zudem weisen wir darauf hin, dass es sich bei den vorstehenden Ausführungen nicht um eine abschließende Stellungnahme handelt, da eine umfassende und fundierte formale und inhaltliche Prüfung des Berichtes in der Kürze der vom Institut zur Verfügung gestellten Zeit nicht möglich war. Wir behalten uns daher vor, in das Verfahren gegebenenfalls weitere Aspekte einzubringen.

² Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, Michallet M, Marit G, Stoppa AM, Corront B, David B, Gastaut JA, Scotto JJ, et al. Br J Haematol. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: a prospective controlled trial. 1989 May;72(1):57-63.


³ Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, V Harsdorf S, Scheid C, Holtick U, Greinix H, Keil F, Schneider B, Sandherr M, Bug G, Tischer J, Ledderose G, Hallek M, Hiddemann W, Kolb HJ. Long term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2006 Mar 21;

Stellungnahme: Dr. N. Schlottmann, Dr. M. Brenske, Dr. K. Schorn Seite 5 von 5

Sofern Sie im Zusammenhang mit dieser Stellungnahme der DKG die Notwendigkeit für die Abgabe der „Darlegung potenzieller Interessenskonflikte“ für die Unterzeichner sehen, teilen Sie uns dies bitte mit.

Mit freundlichen Grüßen

Der Hauptgeschäftsführer
In Vertretung



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin
Dezernat Medizin

Im Auftrag



Dr. med. M. Brenske
Stellvertretender Geschäftsführer
Dezernat Medizin



Dr. med. K. Schorn
Referent
Dezernat Medizin

33. Dr. C. Schmid

Organisation:

II. Medizinische Klinik, Klinikum Augsburg

Stellungnahme: Dr. C. Schmid Seite 1 von 5

12 EINGEGANGEN 21. Juli 2006

Klinikum Augsburg – Medizinische Klinik II
Chefarzt: Prof. Dr. G. Schlimok
Einheit für Stammzelltransplantation
Dr. C. Schmid

Stellungnahme zum Vorbericht Auftragsnummer N 05/03-A

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

In erster Linie aus Gründen der Auswahlmethodik, auf die unter 3. ausführlich eingegangen wird, fehlt unter den in die Bewertung eingegangenen Studien ein Großteil der zu den untersuchten Themen publizierten Literatur. Insofern erscheint es müßig, auf einzelne fehlende Publikationen hinzuweisen. Sicherlich existieren viele kleinere Arbeiten und Fallserien, die zu einer objektiven Bewertung der untersuchten Sachverhalte keinen Beitrag leisten oder gravierende methodische Fehler aufweisen. Allerdings wurde eine derartige Anzahl von durch hochrangige Wissenschaftler und Kliniker weltweit veröffentlichter Arbeiten übergangen, dass die Wertigkeit der Analysen von vornherein nur als sehr eingeschränkt einzustufen ist.

2. Anmerkungen zur Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Stellvertretend sollen in diesem Abschnitt einige Probleme bei der Auswertung der beiden Studien von Schmid et al. (Schmid et al., 2005; Schmid et al., 2006) beleuchtet werden, die in die Bewertung der Indikation „refraktäre AML“ einbezogen wurden.

Zunächst wird in dem Vorbericht dargestellt, die Ergebnisse der refraktären Patienten in der Studie 2005 seien alle durch eine Stammzelltransplantation vom verwandten Spender erreicht worden. Dies ist jedoch nicht der Fall, wie ein Blick auf Tab. 2, in der alle Patienten einzeln aufgelistet sind, zeigt: Unter den 27 Patienten mit refraktärer Erkrankung hatten 14 einen Familien- und 13 einen Fremdspender. Auch handelte es sich entgegen dem Bericht nicht nur um sekundär, sondern hauptsächlich (21/27 Pat.) um primär refraktäre Patienten (Tab. 1). Bezüglich der Nachfolgestudie 2006 wird erneut in Frage gestellt, ob sich die Ergebnisse auch auf die Fremdspendertransplantation übertragen lassen. Hierbei ist einerseits anzumerken, dass auf der Grundlage einer in der Einleitung des Artikels erläuterten etablierten Definition alle 103 Patienten der Studie als refraktär auf Chemotherapie zu gelten haben, auch wenn dies von den Autoren des Vorberichts nicht so gesehen wird. Insofern wurde die Studie durchaus in Abhängigkeit vom Spendertyp ausgewertet; Familien- und Fremdspendertransplantation erbrachten die gleichen Ergebnisse. Schließlich soll hier ergänzend zu den in der Publikation berichteten Daten berichtet werden, dass sich unter den 37 Patienten mit primärem Induktionsversagen 22 befanden, die von einem Fremdspender transplantiert wurden.

Im Rahmen dieser Stellungnahme kann nicht auf die anderen im Vorbericht berücksichtigten Publikationen eingegangen werden. Es soll jedoch ausdrücklich auf die Bedeutung der sorgfältigen und exakten Analyse der publizierten Daten hingewiesen werden, welche im Falle der beiden o.g. Publikationen nicht gegeben war.

3. Bemerkungen zur projektspezifischen Methodik

Einleitend ist anzumerken, dass in dem der Öffentlichkeit zugänglich gemachten Vorbericht der genaue Wortlaut des Zielauftrags nicht enthalten ist. Von den Autoren wird lediglich an mehreren Stellen eine Art Zusammenfassung ihres Auftrages formuliert und auf den Zielauftrag hingewiesen. Insofern erscheint es für externe Stellungnahmen schwierig zu beurteilen, inwiefern die angewandte Methodik durch den Wortlaut des Auftrags prinzipiell gerechtfertigt ist. Umgekehrt könnte dieser

Stellungnahme: Dr. C. Schmid Seite 2 von 5

Umstand es den Autoren erleichtern, Kritikpunkte an ihrer Vorgehensweise zu widerlegen. Eine gewisse Ungleichheit der Ausgangssituation muss daher konstatiert werden.

In dem Vorbericht geht der Darstellung des Projektes eine relativ kurz gehaltene Einführung in die Thematik voraus, die dem nicht in der Stammzelltransplantation tätigen Leser die Hintergründe vermitteln soll, vor dem die untersuchten Fragestellungen bearbeitet wurden. Leider ist hierbei versäumt worden, auf das große therapeutische Potential der allogenen Stammzelltransplantation hinzuweisen, die als einzige Therapiestrategie in der Lage ist, fortgeschrittene akute Leukämien zu heilen (u.a. Zittoun et al., 1995). Den Nicht-Experten unter den Lesern wurde ferner die Bedeutung des allogenen Immuneffektes (Graft-versus-Leukämie-Effekt) weitgehend (in zwei Zeilen abgehandelt) vorenthalten, der bekanntermaßen die entscheidende therapeutische Säule der allogenen Stammzelltransplantation darstellt (Horowitz et al., 1990). Während also die therapeutische Seite der allogenen Transplantation nur extrem flüchtig dargestellt wird, wird die Kehrseite der allogenen Immunreaktion, die Graft-versus-Host-Erkrankung, wesentlich ausführlicher beleuchtet. Diese ungleiche Darstellung muss zumindest als methodischer Mangel eingestuft werden.

In der Bewertung der Auswahl-Methodik der in die Bewertung eingegangenen Literaturstellen fällt die eindrucksvolle Diskrepanz zwischen der Anzahl der teilweise in hochrangigen, von Fachgesellschaften in aller Welt seit über drei Jahrzehnten herausgegebenen und nach dem Peer-Review-Verfahren bewerteten Publikationen und der Anzahl der in die Bewertung der Autoren aufgenommenen Arbeiten auf. Es spricht für ein mehr als bedenkliches Selbstbewusstsein der Autoren des Vorberichts, mehr als 95% der zu einem Thema publizierten Literatur zu ignorieren. Diese Diskrepanz folgte zum einen aus der Vorgehensweise, mit Ausnahme der Betrachtung der refraktären Leukämien nur Arbeiten heranzuziehen, die bereits intern eine Kontrollgruppe (prospektiv randomisiert, prospektiv mit offenem Zuteilungsverfahren, prospektiv mit studiengruppeninternen historischen Kontrollen oder retrospektive Kontrollgruppen) enthielten, welche nach der gewählten Vergleichsintervention behandelt worden war. Dieses Vorgehen schließt sämtlich Studien, die sich auf die Darstellung der „Prüfintervention“, d.h. der untersuchten Stammzelltransplantations-Modalität beschränken, von vorneherein aus. Dieses Vorgehen ist für den Bereich aus mehreren Gründen als absolut inadäquat zu bezeichnen:

Zunächst wird dabei in keiner Weise die Komplexität der Therapieform „Stammzelltransplantation“ berücksichtigt. Jede Form der Transplantation enthält in sich bereits eine solche Fülle von variierbaren Größen, dass auf eine einzige variable Größe (wie beispielsweise in Pharmakotherapiestudien der Vergleich eines Blutdruckmedikaments A mit einem anderen Medikament B) reduzierte „saubere“ Studien nur sehr schwer durchführbar oder, wie die Autoren des Vorberichts mehrfach feststellen mussten, häufig mit methodischen Mängeln behaftet sind. Des weiteren handelt es sich bei den akuten Leukämien um heterogene Gruppen seltener Erkrankungen. In den letzten Jahren ist es gelungen, die biologische Charakterisierung der einzelnen Formen zu verbessern und Risikofaktoren wie die Zytogenetik zu etablieren. Diese Unterschiede sowie die Tatsache, dass die Indikation zur Stammzelltransplantation stadienabhängig zu betrachten ist, machen eine weitere Schwierigkeit bei der Durchführung und Interpretation kontrollierter Studien aus, da ausreichend große und dennoch vergleichbare Gruppen kaum zu bilden sind. Auf diese, jedem in der klinischen Wissenschaft auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation arbeitenden Arzt vertrauten spezifischen Schwierigkeiten scheinen den Autoren des Vorberichts nicht hingewiesen worden zu sein.

Die Durchführung und Publikation von einarmigen Studien bei einem definierten Patientenkollektiv unter Einsatz eines bestimmten Transplantations-Protokolls stellt dagegen eine praktikable und häufig praktizierte Möglichkeit dar, neue Therapiestrategien im Kontext der Stammzelltransplantation zu erproben und zu präsentieren. Solche Ergebnisse werden allerdings nur zur Publikation in einem angesehenen Journal angenommen, wenn im Diskussionsteil eine kritische Bewertung der Ergebnisse im Vergleich zu alternativen Therapiestrategien vorgenommen wird. Anstatt also von vorneherein sämtliche, auch prospektiv und im Rahmen von großen, multizentrischen Therapieoptimierungsstudien erarbeiteten Ergebnisse von Fallserien unbeschrieben auszuschließen, hätten die Autoren des Vorberichts besser daran getan, sich mit den Diskussionen zumindest der hochrangig (z.B. in *Blood* oder dem *Journal of Clinical Oncology*) publizierten Arbeiten auseinander zu setzen, um den Stellenwert der vorgestellten Therapiestrategien zu bewerten. Als Beispiel sollen hier drei Arbeiten genannt werden, welche hervorragende Daten zur allogenen Stammzelltransplantation bei der

Stellungnahme: Dr. C. Schmid Seite 3 von 5

AML unter Verwendung von intermediär intensiven Konditionierungsregimen berichteten. (Martino et al., 2002; Bertz et al., 2003; Stelljes et al., 2005). Alle drei Arbeiten lassen diese Therapieform als einen äußerst vielversprechenden Ansatz erscheinen und warten mit Ergebnissen auf, die bislang in keiner Studie zur konventionellen Chemotherapie erreicht wurden. Dennoch wurde keine der Studien aus den genannten formalen Gründen in die Bewertung der Transplantation nach reduzierter Konditionierung einbezogen.

Die vergleichende Bewertung unterschiedlicher publizierter Studien zu unterschiedlichen Therapiestrategien, auch wenn diese nicht gemeinsam innerhalb einer einzigen randomisierten Studie untersucht wurden, entspricht auch der Vorgehensweise der Autoren zahlreicher Review-Artikel zu den untersuchten Themen. (Beispiel in Edenfield and Gore, 1999). Leider ist diese Mühe zugunsten eines oberflächlichen Screenings der Arbeiten auf der Basis von Einschlusskriterien unterblieben, die aus den genannten Gründen für den Bereich der Stammzelltransplantation nicht anwendbar sind. Zudem wurden weit über 80% der identifizierten Literaturstellen allein aufgrund von Titel und Abstract ausgeschlossen, was ebenfalls einer eher oberflächlichen Auslese entspricht.

Weiterhin wurden aufgrund der skizzierten Vorgehensweise viele Informationen aus publizierten Arbeiten übergangen, die sich erst in der genauen Lektüre der Arbeiten erschließen. Beispielsweise lassen sich aus vielen übergangenen Arbeiten anhand von Patientencharakteristika und Ergebnistabellen Daten über die Resultate von Fremdspendertransplantationen gewinnen, auch wenn die Grundintension der Arbeit eine andere, z.B. die Vorstellung eines neuen Konditionierungsschema gewesen war (vgl. hierzu exemplarisch die unter 2. dargestellte Korrektur der Auswertung der Studien von Schmid et al. 2005 und 2006). Auch hier muss eine gewisse Oberflächlichkeit bei der Auswahl und Auswertung der herangezogenen Literatur konstatiert werden.

Spätestens bei der Analyse der „Ausbeute“ an Studien, die nach den Kriterien der Untersucher zur Bewertung von vier hochkomplexen Therapiestrategien herangezogen werden konnten, hätten sich bei den Autoren des Vorberichts Zweifel an der Richtigkeit der angewandten Methodik einschleichen müssen. Erneut lässt sich dies am Beispiel der Fremdspendertransplantation zeigen: Allein im Bereich der Europäischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarkstransplantation (EBMT) wurden 2004 zwischen 600 und 1000 Fremdspendertransplantationen bei akuten Leukämien durchgeführt (Gratwohl et al., 2006). Weltweit stehen über 8 Millionen freiwillige Spender zur unverwandten Transplantation zur Verfügung. Allein die Eingabe der Suchbegriffe „unrelated stem cell donor“ und „acute leukemia“ in die Suchfunktion *PubMed* der National Library of Medicine der USA fördert über 300 Arbeiten zu Tage. Dem steht dann eine einzige, kleine und in einer Zeitschrift mit lediglich mittlerem Stellenwert publizierte Arbeit gegenüber, die den von den Autoren des Vorberichts gewählten Einschlusskriterien für die Bewertung formal entsprach, allerdings beim näheren Hinsehen ebenfalls ausgeschlossen werden musste, weil sich Interpretationsschwierigkeiten ergaben. Vor ähnlich mageren Ergebnissen standen die Autoren des Vorberichts bei der Bewertung der dosisreduzierten Konditionierung. Eine Such- und Auswahlmethode, die so angelegt ist, dass schlussendlich bis zu 100% der zur Verfügung stehenden Literatur ausgeschlossen wird, kann sicherlich keine Grundlage für die ernstzunehmende Bewertung eines Sachverhalts sein.

Ohne hier auf Details einzugehen, muss weiterhin kritisch angemerkt werden, dass eine pauschalisierte Bewertung der Stammzelltransplantation bei „der ALL“ bzw. „der AML“ dem Stand der Wissenschaft nicht gerecht wird. Sowohl die Stadienabhängigkeit der Indikationsstellung als auch die oben erwähnten, zunehmend zahlreich identifizierten individuellen Risikofaktoren zwingen zu einer differenzierten Betrachtungsweise von definierten Subgruppen. Dieser Umstand wurde in der Datenerhebung und Bewertung des Vorberichts sträflich ignoriert.

Insgesamt muss konstatiert werden, dass aufgrund der genannten Mängel die Wertigkeit des gesamten Berichts in Frage gestellt werden muss. Sicherlich ist es gerechtfertigt, die Überprüfung der untersuchten Methoden in kontrollierten und sauber durchgeführten Studien einzufordern. Allerdings erscheint es wenig hilfreich, die weltweite Studienarbeit der letzten 30 Jahre als mangelbehaftet, nicht auswertbar und ohne Aussagekraft darzustellen. Dies kann weder im Sinne der Patienten sein, denen insbesondere mit der allogenen Stammzelltransplantation oft die einzige Therapieoption mit kurativem Potential angeboten werden kann, noch kann dies die klinisch wissenschaftlichen Ärztinnen und Ärzte in dem Bemühen unterstützen, die Transplantationsansätze auf eine in Studien abgesicherte Basis zu

Stellungnahme: Dr. C. Schmid Seite 4 von 5

stellen. Die spezifischen Probleme sowohl der untersuchten Erkrankungen als auch der Therapiemodalität Stammzelltransplantation müssen bei Datenerhebung und Bewertung berücksichtigt werden.

Stellungnahme: Dr. C. Schmid Seite 5 von 5

Reference List

- Bertz,H., Potthoff,K., and Finke,J. (2003). Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 21, 1480-1484.
- Edenfield,W.J. and Gore,S.D. (1999). Stage-specific application of allogeneic and autologous marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia. *Semin. Oncol.* 26, 21-34.
- Gratwohl,A., Baldomero,H., Frauendorfer,K., and Urbano-Ispizua,A. (2006). EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant.* 37, 1069-1058.
- Horowitz,M.M., Gale,R.P., Soudel,P.M., Goldman,J.M., Kersey,J., Kolb,H.J., Rimm,A.A., Ringden,O., Rozman,C., Speck,B., and . (1990). Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 75, 555-562.
- Martino,R., Caballero,M.D., Simon,J.A., Canals,C., Solano,C., Urbano-Ispizua,A., Bargay,J., Leon,A., Sarra,J., Sanz,G.F., Moraleda,J.M., Brunet,S., San Miguel,J., and Sierra,J. (2002). Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 100, 2243-2245.
- Schmid,C., Schleuning,M., Ledderose,G., Tischer,J., and Kolb,H.J. (2005). Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J. Clin. Oncol.* 23, 5675-5687.
- Schmid,C., Schleuning,M., Schwerdtfeger,R., Hertenstein,B., Mischak-Weissinger,E., Bunjes,D., Harsdorf,V., Scheid,C., Holtick,U., Greinix,H., Keil,F., Schneider,B., Sandherr,M., Bug,G., Tischer,J., Ledderose,G., Hallek,M., Hiddemann,W., and Kolb,H.J. (2006). Long term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*.
- Stelljes,M., Bornhauser,M., Kroger,M., Beyer,J., Sauerland,M.C., Heinecke,A., Berning,B., Scheffold,C., Silling,G., Buchner,T., Neubauer,A., Fauser,A.A., Ehninger,G., Berdel,W.E., and Kienast,J. (2005). Conditioning with 8Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood First edition paper*, DOI 10.1182/blood-2005-04-1377.
- Zittoun,R.A., Mandelli,F., Willemze,R., de Witte,T., Labar,B., Resegotti,L., Leoni,F., Damasio,E., Visani,G., Papa,G., and . (1995). Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N. Engl. J. Med.* 332, 217-223.

Dr. med. Christoph Schmid
Oberarzt der H. Medizinischen Klinik
Klinikum Augsburg
Postfach 10 19 20
86009 Augsburg
Tel: ++49 821 400 2410
Fax: ++49 821 400 4812
Email: christoph.schmid@2med.zk.augsburg-med.de

34. Dr. Dr. A. Schmidt, C. Rutt

Organisation:

Deutsche Knochenmarkspenderdatei (DKMS)

Stellungnahme: Dr. Dr. A. Schmidt, C. Rutt Seite 1 von 3



JEDER EINZELNE ZÄHLT

DKMS Kressbach 1 · 72072 Tübingen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Zentrale Tübingen

Kressbach 1
72072 Tübingen
Tel. 0 70 71 / 9 43-0
Fax 0 70 71 / 9 43-117

Büro Köln

Scheidtweilerstr. 63-65
50933 Köln
Tel. 02 21 / 94 05 82-0
Fax 02 21 / 94 05 82-22

www.dkms.de

| | | | | |
|-------------|--------------------|------------|--------|--|
| Ihr Zeichen | Ihre Nachricht vom | Datum | Name | Dr. Dr. Alexander Schmidt |
| | | 19.07.2006 | ☎ | 07071/943-180 |
| | | | ☎ | 07071/943-117 |
| | | | e-Mail | schmidt@dkms-de |

Stellungnahme zu:

IQWiG. Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen. Vorbericht N05-03-A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Juni 2006.

1. Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Keine Anmerkungen.

2. Anmerkungen zu Bewertungen von Originalstudien im Vorbericht.

Keine Anmerkungen.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Die folgenden Ausführungen beschränken sich auf die Prüfintervention "Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender" bei ALL bzw. AML.

Der Vorbericht kommt zu dem Ergebnis, dass "kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL" vorliegt. Dieses Resultat findet seine Ursache darin, dass keine Studie zur Fragestellung identifiziert wurde (AML) bzw. in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnte (ALL).

Dies ist auf den ersten Blick überraschend, handelt es sich doch bei der allogenen Stammzelltransplantation für diese beiden Erkrankungen um ein ausgesprochen forschungsintensives Gebiet. Begründet werden kann

DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mbH

Bankverbindungen: Deutsche Bank AG, Filiale Tübingen: Konto-Nr. 179 000 5 · BLZ 640 700 85
Kreissparkasse Tübingen: Konto-Nr. 358 484 · BLZ 641 500 20 · Spendenkonto: KSK Tübingen · Konto-Nr. 255 556 · BLZ 641 500 20
Geschäftsführerin: Dipl.-Kauffrau Claudia Rutt · Amtsgericht Tübingen · HRB Nr. 1293 · E-Mail: post@dkms.de

Stellungnahme: Dr. Dr. A. Schmidt, C. Rutt Seite 2 von 3



der Mangel von für den Vorbericht relevanten Studien durch die Wahl der Vergleichsintervention "Konventionelle Chemotherapie":

Historisch wurde die allogene Stammzelltransplantation zunächst als Familienspendertransplantation durchgeführt. Die Bewertung des Erfolgs dieser Maßnahme erfolgte logischerweise in der Regel gegenüber der Vergleichsintervention der konventionellen Chemotherapie. Aufgrund der zunehmend besseren Ergebnisse der allogenen Familienspendertransplantation und der damit einhergehenden Etablierung dieser Therapie stellte sich dann die Frage der Ausweitung auf die Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender. Naturgemäß wurden die dort erhaltenen Ergebnisse primär mit den Ergebnissen der bereits etablierten Familienspendertransplantation verglichen. Aus diesem Grund ist der Mangel von Studien mit Prüfling "Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender" und Vergleichsintervention "Konventionelle Chemotherapie" wenig überraschend.

Diese grundlegende Problematik scheint den Verfassern des Vorberichts durchaus bewusst zu sein, wird doch auf S. 153 die Möglichkeit, "einen indirekten Vergleich z.B. über die vergleichende Bewertung der allogenen Familienspendertransplantation mit der konventionellen Chemotherapie und der allogenen Familienspendertransplantation mit der allogenen Fremdspendertransplantation durchzuführen", explizit diskutiert.

Leider wird diese Möglichkeit zurückgewiesen. Dafür werden zwei Argumente vorgebracht, die beide wenig überzeugend sind:

A. Es wird behauptet, dass "solche indirekten Vergleiche mit erheblichen methodischen Problemen behaftet und in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt" seien. Diese Feststellung wird weder empirisch noch mathematisch-statistisch begründet. Zwar ist wohl unbestritten, dass bei Vorliegen direkter Vergleiche diese den indirekten Vergleichen vorzuziehen sind. Tatsache ist jedoch auch, dass die Anwendung indirekter Vergleiche bei fehlender direkter Evidenz in der wissenschaftlichen Literatur auf der Grundlage empirischer Untersuchungen explizit empfohlen wird [1]: "When there is no direct evidence, the adjusted indirect method may be useful to estimate the relative efficacy of competing interventions. Empirical evidence presented here indicates that in most cases results of adjusted indirect comparisons are not significantly different from those of direct comparisons."

B. Es wird darauf hingewiesen, dass "die allogene Familienspendertransplantation nicht Gegenstand dieses Berichts" sei und "in ihrem Stellenwert eigenständig bewertet werden" müsse. Da die Klärung des Nutzens der allogenen Transplantation mit nicht verwandtem Spender, wie erläutert, die Berücksichtigung von Untersuchungen zu allogenen Familienspendern im Rahmen indirekter Vergleiche erfordert, ist dieses rein formale Argument nicht stichhaltig.

Stellungnahme: Dr. Dr. A. Schmidt, C. Rutt Seite 3 von 3



Es sei noch darauf hingewiesen, dass auch zukünftig nicht damit zu rechnen ist, dass Studien, die in die Nutzenbewertung dieser Untersuchung einbezogen werden könnten, in nennenswerter Zahl durchgeführt werden. Es sollte sich nämlich im Regelfall sehr schwierig gestalten, beim heute vorliegenden Kenntnisstand ein positives Ethikvotum für Studien mit Prüfintervention "Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei ALL bzw. AML" und Vergleichsintervention "Konventionelle Chemotherapie" zu erhalten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit den im Rahmen der Untersuchung eingesetzten Methoden - also insbesondere bei Verzicht auf die Durchführung indirekter Vergleiche wie oben erläutert - vermutlich wirklich keine Aussage irgendeiner Art zum Nutzen allogener Stammzelltransplantationen mit nicht verwandtem Spender möglich ist. Es ist daher dringend zu überdenken, solche indirekten Vergleiche noch durchzuführen.

Wenn man auf die Durchführung indirekter Vergleiche verzichten möchte, sollte der entsprechende Punkt in Abschnitt 6 zumindest anders formuliert werden. Die aktuelle Formulierung "Es liegt kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL vor" ist zwar formallogisch innerhalb des Rahmens der durchgeführten Untersuchung richtig, suggeriert jedoch in unzulässiger Weise, dass dies auch Gründe außerhalb der Methodik der Untersuchung haben könnte. Eine objektive Formulierung wäre wie folgt: "Es hat sich herausgestellt, dass die angewandte Methodik der Untersuchung keine Aussagen über den Nutzen allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL ermöglicht."

Literatur:

[1] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; 326: 472-476

A handwritten signature in blue ink that reads "Alexander Schmidt".

Dr. Dr. Alexander Schmidt
Medizinischer Direktor der DKMS

35. Prof. Dr. H. Schrezenmeir

Organisation:

Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST)

Stellungnahme: Prof. Dr. H. Schrezenmeir Seite 1 von 5

IQWiG-Vorbericht N05/03a vom 30.06.2006

Stellungnahme des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST)

Das IQWiG hat am 30.06.2006 den Vorbericht „Stammzelltransplantationen bei den Indikationen Akute Lymphatische Leukämien und Akute myeloische Leukämien“ veröffentlicht.

Das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen (DRST) erfasst im Auftrag der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (DAG-KBT) die Daten der seit 01.01.1998 in Deutschland durchgeführten allogenen und autologen hämatopoietischen Stammzelltransplantationen. In der DRST Datenbank sind 19.973 autologe Stammzelltransplantationen und 10.575 allogene Transplantationen registriert, davon 3120 bei Patienten mit AML und 1658 Patienten mit ALL.

Der Vorstand des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen nimmt zum IQWiG-Bericht wie folgt Stellung:

Die Auswertung des IQWiG berücksichtigt nicht ausreichend die auf Grundlage prognostischer Parameter ermittelten Subgruppen innerhalb der AML bzw. ALL-Diagnose.

Ebenso bleibt bei Betrachtung der Transplantationen von unverwandten Spendern unberücksichtigt, dass innerhalb dieser Gruppe eine Heterogenität im Grad der Übereinstimmung der immungenetischen Merkmale besteht und insbesondere in der zeitlichen Entwicklung in den letzten 10-15 Jahren eine deutliche kontinuierliche Veränderung stattgefunden hat, zu der verschiedene Faktoren beigetragen haben, so unter anderem die Verbesserung der immungenetischen Diagnostik im Sinne hochauflösender HLA-Typisierung, die verbesserten Spenderauswahlmöglichkeiten aufgrund der weltweit im letzten Jahrzehnt stark gewachsenen Spenderdateien und –darauf aufbauend- die konsequente Weiterentwicklung der entsprechenden Richtlinien für die Anforderungen an immungenetische Diagnostik und Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger.

Für die Aussagen des IQWiG ist insbesondere der Vergleich der Therapieergebnisse nach Familienspender- und Fremdspendertransplantation relevant. Die vom IQWiG hierfür herangezogenen Informationen sind unvollständig und selektiv aufgrund nicht nachvollziehbarer Kriterien ausgewählt. Aus Sicht des DRST ist nicht verständlich, warum die im DRST vorhandene Datenquelle für die Beschreibung der aktuellen Therapieergebnisse in Deutschland völlig unberücksichtigt bleibt.

Wie die im Anhang dargestellten Abbildungen für ALL in 1.CR (Abb.1) und fortgeschrittenen Stadien (Abb.2) zeigen, ist das Gesamtüberleben nach allogener Transplantation von Familien- und unverwandten Spendern identisch. Dies stimmt mit Berichten in der Literatur überein.

Bei allogener Transplantation bei Patienten mit AML in 1.CR zeigt die Auswertung zwar bei Betrachtung aller Patienten einen Unterschied im Überleben nach Familien- bzw. Fremdspendertransplantation (Abb.3). Allerdings ist hierbei die eingangs betonte

Stellungnahme: Prof. Dr. H. Schrezenmeir Seite 2 von 5

Heterogenität der Akuten Leukämien mit prognostisch deutlich unterschiedlichen Subgruppen zu berücksichtigen. Die in Abb.3 gezeigten Gruppen mit unterschiedlichem Spendertyp sind gleichzeitig assoziiert mit prognostisch unterschiedlichen Subgruppen, da zytogenetische bzw. molekulargenetische Risikomarker in die Therapiestratifizierung für unverwandte Transplantation bei AML in 1.CR einfließt.

Aus verschiedenen Gründen findet sich also in der Gruppe der mit einem nicht-verwandten Spender transplantierten Patienten ein deutlich größerer Anteil von Patienten mit ungünstigen prognostischen Markern, was den Unterschied der Überlebenskurven bei dieser groben Betrachtungsweise erklärt.

Bei AML in fortgeschrittenen Stadien besteht erneut kein Unterschied im Gesamtüberleben nach Familienspendertransplantation und Transplantation von einem unverwandten Spender (siehe Abb. 4).

Das IQWiG fokussiert in seiner Stellungnahme auch auf die „nicht-myeloablative“ Konditionierung. Auch hierzu können im DRST Daten ausgewertet werden. Allerdings bedarf es hierzu zunächst einer klaren Definition, welche Konditionierungsschemata reduzierte Intensität in diese Auswertung einfließen sollen. Die im IQWiG-Vorbericht verwendete Definition „nicht-myeloablative“ kann hierfür nicht verwendet werden.

Das DRST ist gerne bereit, zu den im IQWiG-Bericht aufgeworfenen Fragen zu kooperieren. In dieser Stellungnahme sind nur wenige ausgewählte Auswertungen dargestellt, um darzulegen, in welchem Umfang nationale Daten zum Gegenstand des IQWiG-Vorberichtes verfügbar sind. Diese wurden bei der Erstellung des IQWiG-Vorberichtes offensichtlich völlig negiert.

Es ergibt sich aus den oben betonten Aspekten immanent, dass bei einer fundierten Auswertung u.a. die angesprochenen prognostischen Subgruppen, die immungenetische Heterogenitäten innerhalb der Spenderpopulationen, die unterschiedlichen Konditionierungsschema u.v.a.m. berücksichtigt werden müssen. Weitergehende Auswertungen auf der Basis der DRST-Daten würden daher zunächst einen Konsens über die Definition der entsprechenden Subgruppen und die Auswertestrategie erfordern. Es sei an dieser Stelle betont, dass weitergehende Auswertungen mit realistischem Zeithorizont versehen sein müssen. Der Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hätte laut Berichtsplan im Februar 2006 vorgelegt werden sollen. Er ist nun erst mit mehrmonatiger Verspätung verfügbar. Gleichzeitig ist der Nachberichtsplan noch von vierwöchiger Frist auf lediglich drei Wochen, und das Ganze noch in der Urlaubszeit, verkürzt.

Es muss in diesem Zusammenhang auch betont werden, dass das DRST als Initiative der DAG-KBT und somit aller deutschen Transplantationszentren ohne jegliche Unterstützung durch öffentliche Stellen oder die Gesetzlichen Krankenversicherungen betrieben wird und primär zur Durchführung nationaler wissenschaftlicher Studien in der hämatopoietischen Stammzelltransplantation etabliert wurde. Die Nutzung der DRST-Ressourcen für gesundheitsökonomische Fragestellungen bedürfte entsprechender Regelungen.

Bewertungen des Therapieverfahrens „hämatopoietische Stammzelltransplantation“ sollten die in Eigeninitiative der Transplantationszentren geschaffene Informationsquelle des „Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen“ nicht außer acht lassen, da dieses auf der Basis großer Zahlen die Therapierealität in Deutschland und aktuelle Ergebnisse darstellen kann.

Stellungnahme: Prof. Dr. H. Schrezenmeir Seite 3 von 5

Anlage

Zitat:

DRST-Jahresbericht 1998/1999
DRST-Jahresbericht 1999/2000
DRST-Jahresbericht 2000/2001
DRST-Jahresbericht 2002/2003

Abrufbar unter www.drst.de/jb.html

Der Jahresbericht 2005 wird ab 09/2006 unter dieser Homepage abrufbar sein.

Deutsches Ärzteblatt, in Druck September 2006:

Ottinger H, Müller C, Beelen DW, Ehninger G, Schmitz N, Zander A, Schrezenmeier H.
Transplantationsstandort Deutschland: aktuelle Entwicklungen in der hämatopoetischen
Stammzelltransplantation – Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen.

Alle folgenden Abbildungen enthalten verwandte bzw. unverwandte Spender, ohne Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität. Bei allen Auswertungen wurden nur Zentren mit einer Follow-Up-Vollständigkeit über dem Median berücksichtigt. Konditionierungen mit reduzierter Intensität wurden bei diesen Analysen ausgeschlossen.

Stellungnahme: Prof. Dr. H. Schrezenmeir Seite 4 von 5

Abbildung 1: Gesamtüberleben bei ALL nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **CR 1**

| Verwandt | CR > 1 | CR 1 | non CR | Gesamtergebnis |
|----------------|--------|------|--------|----------------|
| unverw. | 143 | 239 | 136 | 518 |
| verw. | 83 | 186 | 67 | 336 |
| Gesamtergebnis | 226 | 425 | 203 | 854 |

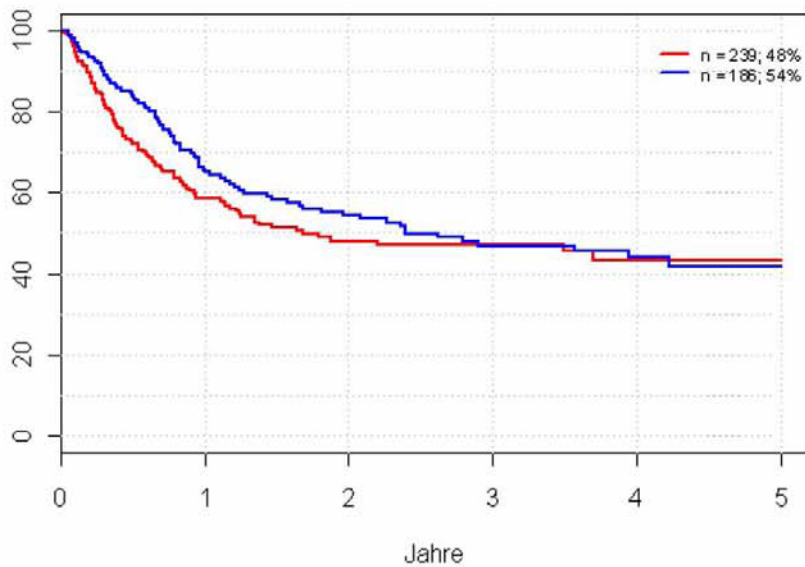
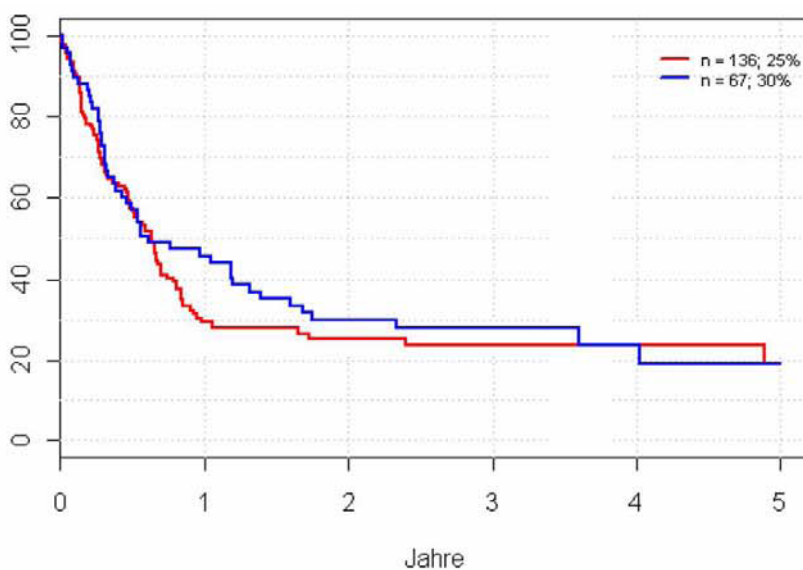


Abbildung 2: Gesamtüberleben bei ALL nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **non CR**

| Verwandt | CR > 1 | CR 1 | non CR | Gesamtergebnis |
|----------------|--------|------|--------|----------------|
| unverw. | 143 | 239 | 136 | 518 |
| verw. | 83 | 186 | 67 | 336 |
| Gesamtergebnis | 226 | 425 | 203 | 854 |



Stellungnahme: Prof. Dr. H. Schrezenmeir Seite 5 von 5

Abbildung 3: Gesamtüberleben bei AML nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **CR 1**

| relation | CR > 1 | CR 1 | CR unbek. | Non CR | unbek. | Gesamtergebnis |
|----------------|--------|------|-----------|--------|--------|----------------|
| unverw. | 167 | 252 | 19 | 330 | 21 | 789 |
| verw. | 77 | 435 | 16 | 209 | 30 | 767 |
| Gesamtergebnis | 244 | 687 | 35 | 539 | 51 | 1556 |

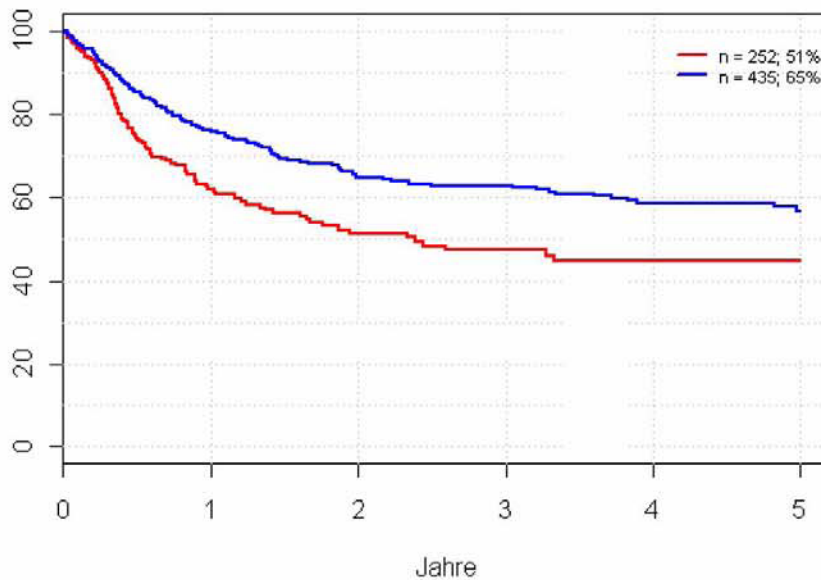
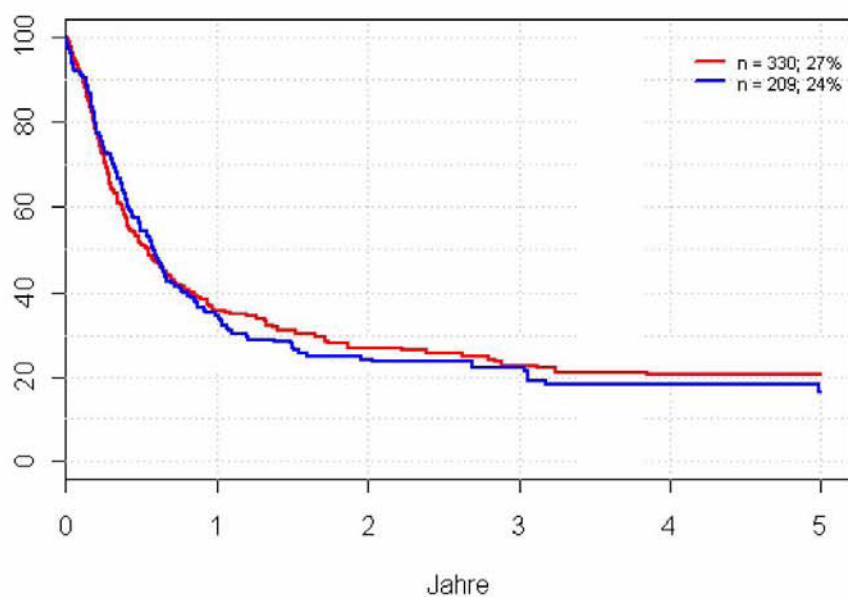


Abbildung 4: Gesamtüberleben bei AML nach allogener Ersttransplantation zwischen 1998 und 2005, unterschieden nach Spendertyp bei **non CR**

| relation | CR > 1 | CR 1 | CR unbek. | Non CR | unbek. | Gesamtergebnis |
|----------------|--------|------|-----------|--------|--------|----------------|
| unverw. | 167 | 252 | 19 | 330 | 21 | 789 |
| verw. | 77 | 435 | 16 | 209 | 30 | 767 |
| Gesamtergebnis | 244 | 687 | 35 | 539 | 51 | 1556 |



36. PD Dr. R. Schwerdtfeger

Organisation:

Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 1 von 8

Stellungnahme zu dem Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zum Thema:

Stammzelltransplantation bei den Indikationen akute lymphatische Leukämie (ALL) und akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen

PD Dr. med.R. Schwerdtfeger, Arzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie

A. Ziele und Methodik der Untersuchung (Kapitel 2, Seite 8, Kapitel 4 und 5), Fazit aus den Analyseergebnissen (Kapitel 6):

1. Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) im Vergleich zu konventionellen Chemotherapie hinsichtlich Patientenrelevanter Therapieziele.
2. Bewertung von Studien zu bestimmten Formen der Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) akuter myeloischer Leukämie (AML) im Vergleich untereinander hinsichtlich Patientenrelevanter Therapieziele.

Gemäß der Auftragsstellung G-BA wurden folgende Fragestellungen im Einzelnen behandelt (Tab. 2 Kapitel 4.1.2, Seite 10):

| 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 Stammzelltransplantation | ALL / AML |
| Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantates | Stammzelltransplantation ohne in-vitro Aufbereitung des Transplantats | ALL / AML |

Methode:

Zu Bewertung des Nutzens der medizinischen Intervention (Prüfintervention, s.o.) wurden Publikationen von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) aus den Jahren 1980 bis

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 2 von 8

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht vom 30.06.06

10.07.06

2006 (Studienbeginn bzw. Veröffentlichungsdatum) herangezogen. Für den Bericht wurden außerdem einigen Studientypen als „relevante wissenschaftliche Literatur“ zur Nutzungsbeurteilung einbezogen (siehe Kapitel 4.1.4, Seite 11 des Vorberichtes).

Aus den 4454 Literaturzitate zum Thema Transplantation wurden entsprechend dem methodischen Ansatz (Beurteilung auf Grund von RCT) 23 vollständige abgeschlossene Studien, über die in 34 Publikationen berichtet wurde, herausgegriffen. Bei den 23 Studien handelt es sich um nur 10 randomisierte und 13 nicht randomisierte Studien. Von den 23 Studien wurden schließlich 18 in die endgültige Nutzenbewertung eingeschlossen.

Zusätzlich wurden 17 unkontrollierte Studien in die Nutzenbewertung der Stammzelltransplantation bei therapierefraktären Patienten eingeschlossen (siehe Kapitel 5.1.7, Seite 26). Die Zuordnung der Studien zu den in dem Bericht bearbeiteten 4 Fragestellungen, bzw. Krankheitsbildern werden in der Tabelle 4 auf der Seite 27 gezeigt.

Das Institut zieht auf Basis seiner Analyse folgende Schlüsse (siehe Kapitel 6, Seite 154):

1. Es liegt kein Beleg eines Nutzens allogener Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL vor. Entsprechende Studien wurden nicht identifiziert.
2. Es liegt kein Beleg eines Nutzens autologer Stammzelltransplantation gegenüber konventioneller Chemotherapie bei ALL vor. In den Studien zeigten sich für die autologe Stammzelltransplantation widersprüchliche Ergebnisse ohne eindeutigen Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden bei den untersuchten patientenrelevanten Zielgrößen.
3. Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber konventioneller Chemotherapie bei ALL vor. Entsprechende Studien wurden nicht identifiziert.
4. Es liegt ein Hinweis aus einer „genetisch randomisierten Studie“ für eine Reduktion der Mortalität bei Hochrisiko Patienten mit AML durch eine nicht-myeloablativ (allogene) Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie vor. Zu den übrigen Zielgrößen liegen keine, bzw. keine belastbaren Daten vor.
5. Es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber myeloablativer Konditionierung bei ALL vor. Aus der einzigen nicht identifizierten Studie ließ sich auf Grund methodischer Einschränkungen keine Hinweise auf einen Zusatznutzen oder Schaden für die nicht-myeloablativ Konditionierung ableiten.
6. Vergleich nicht-myeloablativ allogene mit myeloablativ Stammzelltransplantation bei AML :
 - a) es liegt kein Beleg eines Nutzens nicht-myeloablativer allogener Stammzelltransplantation gegenüber myeloablativ Konditionierung bezüglich der Zielgrößen Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben vor. Die Studien zeigten uneinheitliche Ergebnisse ohne Hinweis auf einen klaren Vorteil.

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 3 von 8

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht vom 30.06.06

10.07.06

- b) es liegen Hinweise für eine höhere Rezidivrate bei nicht-myeloablative in Vergleich zu myeloablative Stammzelltransplantation vor. Dieser mögliche Nachteil wird durch Hinweis auf eine geringere Rate transplantationsassoziiierter Mortalität und eine geringere GvHD Rate (akut und chronisch) bei nicht-myeloablative Stammzelltransplantation relativiert.
7. Es liegt kein Beleg eines Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantates bei AML und ALL vor. Die zugrunde liegenden Studien bieten zumeist keine methodische Sicherheit und / oder weisen für die untersuchten Krankheitsbildern nur sehr geringe Patientenzahlen auf.
8. Es liegen indirekte Hinweise für ein längeres Überleben nach einer Dosisreduzierten Stammzelltransplantation bei Patienten mit refraktären Verläufen mit der AML oder ALL vor. Insbesondere für ALL Patienten hat dieses Ergebnis auf Grund der Anzahl von nur wenig auswertbaren Patienten eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Die Schlußfolgerungen werden durch einen abschließenden Satz ergänzt:

Die Durchführung einer Stammzelltransplantation in den hier untersuchten Modifikationen bei Patienten mit einem nicht refraktären Verlauf einer AML oder ALL außerhalb kontrollierter klinischer Studien erscheint gegenwärtig nicht gerechtfertigt. Die Durchführung solcher Studien ist dringend zu empfehlen.

B. Stellungnahme:

Der Vorbericht zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation bei Erwachsenen mit ALL und AML sowie zur autologen Stammzelltransplantation mit in-vitro Aufbereitung des Transplantates wurde offensichtlich mit großer Sorgfalt erstellt. Der Bericht ist übersichtlich und gut strukturiert, die Methodik ausführlich und klar beschrieben. Die Schlussfolgerungen erscheinen auf der Basis der wenigen Studien, die dem Anspruch der RCT genügen, logisch.

Die Stichhaltigkeit einer Analyse und ihrer Schlussfolgerungen sind durch die methodische und fachliche Kompetenz derer, die das Thema bearbeiten, bestimmt. Das Vertrauen in die fachliche Kompetenz der Verfasser des Vorberichtes wird durch folgende Fakten in Frage gestellt:

1. Die Bewertung ausgewählter Modalitäten der allogenen Stammzelltransplantation (siehe Prüfinerventionen) auf der ausschließlichen Basis einer arbiträr festgelegten Methode, ohne Berücksichtigung der medizinischen (und ethischen) Gegebenheiten und Realitäten
2. Die unsystematische Verwendung des Begriffes nicht-myeloablative Konditionierung (vor allogener Stammzelltransplantation) und Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC).
3. Den Mangel an einer inhaltlich/fachlich kritischen Wertung der wenigen zur Analyse herangezogenen Studien und Erläuterungen im Kontext der medizinischen Frage-

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 4 von 8

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht vom 30.06.06

10.07.06

stellungen und Probleme bei der Behandlung der AML und ALL. Inhaltlich falsche Formulierungen wie beispielsweise im Absatz 5.4.1, Seite 145 „**autologe** Stammzelltransplantation“ - ich zitiere: Daten zur GvHD wurden in keiner Studie berichtet. Dieser Endpunkt spielt bei der autologen Stammzelltransplantation keine Rolle da keine fremden immunogenen Zellen übertragen werden. - Der entscheidende Unterschied zwischen der allogenen und autologen Stammzelltransplantation ist die Übertragung von **immunkompetenten** (nicht immunogenen, was etwas ganz anderes ist) Zellen bei der allogenen Transplantation, die einerseits das Risiko einer Transplantat-gegen-Wirt Reaktion (= GvHD) mit sich bringt andererseits für den positiven und erwünschten Effekt der anti-leukämischen Immunreaktion (Transplantat-gegen-Leukämie oder GvL-Effekt) verantwortlich ist.

Ad. 1

Wendet man bei einer Bewertungsanalyse eine Methode an, die dazu führt, dass von mehreren tausend internationalen Publikationen aus den letzten 25 Jahren zum Thema lediglich 34 für die Bewertung übrig bleiben, so muss die Frage nach der Zulässigkeit der Methode gestellt werden.

Warum gibt es trotz inzwischen 35jähriger Geschichte der allogenen Stammzelltransplantation nur 18 Studien, die nach den Kriterien der hier angewandten Methode zur Nutzenbewertung herangezogen werden können?

Wie kommt es, dass Herr Professor Dr. E. D. Thomas als Leiter der weltweit führenden Transplantationsklinik in Seattle, USA aufgrund seiner wissenschaftlichen und klinischen Pionierleistungen/-studien auf dem Gebiet der allogenen Stammzelltransplantation 1990 den Nobelpreis für Medizin erhalten hat?

Warum hat das renommierte Transplantationszentrum in Seattle keine prospektiven, randomisierten Studien mit einer Chemotherapie-Kontrollgruppe zur allogenen verwandten und nicht verwandten Stammzelltransplantation bei Patienten mit AML und ALL im Sinne der IQWiG-Bewertung durchgeführt.

Die Antwort lautet:

Vergleichende Untersuchungen, dazu noch prospektiv und randomisiert sind bei Patienten mit Hochrisiko-Leukämien oder Leukämien nach Rückfall - die Standardindikationen für eine allogene Stammzelltransplantation - nur begrenzt, bzw. aus ethischen Gründen gar nicht durchführbar.

Hierzu fällt dem kritischen Begutachter eine Publikation aus dem British Medical Journal vom Dezember 2003 ein (BMJ 2003, 327: 1459 – 1461). Titel „*Parachute use to prevent death and major trauma related gravitational challenge: a systemic review of randomized controlled trials.* – als Copie beigelegt!

Daraus folgt, dass die Bewertungsmethodik an die Realitäten angepasst werden muss und nicht zu einer absoluten „Messlatte“ wie in dem vorliegenden Vorbericht geschehen, erhoben werden darf.

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 5 von 8

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht vom 30.06.06

10.07.06

Dem tragen unsere Kollegen von der US-amerikanischen Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (ASBMT) umsichtig und professionell Rechnung: Sie gründen ihre „evidenced based“ Analysen und Bewertungen der allogenen Stammzelltransplantation auf eine sehr sorgfältig definierte Methodik, die auch die medizinische Inhalte und leukämiespezifische Gegebenheiten sowie die Praxis einbezieht. Beispiel:

The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: An Evidence-based Review
Theresa Hahn, Donna Wall, Bruce Camitta, Stella Davies, Hildy Dillon, Paul Gaynon, Richard A. Larson, Susan Parson, Jerome Seidenfeld, Daniel Weisdorf, Philip L. Mc Carthy, Jr., Zitat. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12:1-30 (2006).

In den USA stehen sowohl ökonomische Gesichtspunkte als auch medizinische Erkenntnisse und Entwicklungen innerhalb der Gesundheitspolitik unter nicht minder kritischer Beobachtung als in der Bundesrepublik Deutschland.

Unabhängig davon ist den Verfassern des Vorberichtes dafür zu danken, dass Sie mit Ihrer Analyse den Mangel an und die Notwendigkeit für mehr prospektive, kontrollierte Studien mit Nachdruck ins Bewusstsein bringen. Der grundsätzliche Anspruch ist den Hämatologen, Transplantateuren und Fachgesellschaften bewusst und wird, dort wo es möglich, ist in zunehmendem Masse berücksichtigt.

Der finanzielle Aufwand für prospektive, randomisierte Studien, der nach der europaweiten gesetzlichen Novellierung zur Durchführung klinischer Studien praktisch nur noch von der Industrie zu leisten ist, erschwert die Durchführung von klinischen (industrieeigenen) Studien massgeblich und lässt eher einen Rückgang solcher Studien befürchten.

Warum gibt es keine prospektiven, randomisierten, vergleichenden Studien (RCT) zur nicht-myeloablativen Konditionierung bzw. zur Konditionierung mit reduzierter Intensität (RIC)?

Auch diese Frage ist mit plausiblen Gründen beantwortbar: Die nicht-myeloablative und die RIC-Transplantation wurden und werden bei Patienten fortgeschrittenen Alters (im Allgemeinen >50 Jahre) und/oder Patienten mit Co-Morbidität durchgeführt. Für diese Patienten kam bis vor etwa 8 Jahren eine allogene Stammzelltransplantation wegen der wohlbekannt, gut dokumentierten und extensiv publizierten Toxizität der Konditionierung eine allogene Stammzelltransplantation nicht mehr in Frage.

Zahlreiche Publikationen (nicht RCT) und die eigenen, umfangreichen Daten (noch nicht publiziert) belegen, dass die nicht-myeloablative bzw. die RIC-Transplantationen bei älteren Patienten und / oder bei Patienten mit Co-Morbidität zu gleich guten Ergebnissen führen wie die Transplantationen nach intensiv dosierter (historischer) Konditionierung bei jüngeren Patienten. Aus der klinischen Erfahrung, der Kenntnis der Daten und aus ethischen Gründen versteht sich, dass sich für Patienten mit den entsprechenden Kriterien für eine nicht-myeloablative Transplantation oder RIC-Transplantation eine Randomisierung in einen Therapiearm mit intensiver oder mit nonmyeloablative/reduzierter Konditionierung verbietet.

Ad. 2

Die Autoren des Vorberichtes zur allogenen Stammzelltransplantation bei ALL und AML beziehen sich bei Ihrer Analyse und Bewertung der nicht-myeloablative Konditionierung auf

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 6 von 8

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht vom 30.06.06

10.07.06

Definitionen des CIBMTR und NMDP (Absatz 1.3.3.1, Seite 7). Diese Definitionen sind keineswegs zutreffend und wissenschaftlich belegt. Die Definition einer nicht-myeloablativen Konditionierung ist deshalb so schwierig und oft inadäquat, weil sie stets aus einer Kombination mehrerer Medikamente plus/minus Ganzkörperbestrahlung besteht. Ihre Wirkung auf die Hämatopoese (myeloablative oder nicht-myeloablative) ist nicht sicher bekannt und beurteilbar, wenn sie im Rahmen der Konditionierung gemeinsam oder sequentiell und dazu noch überwiegend zeitnah nach intensiven, chemotherapeutischen Vorbehandlungen gegeben werden (auch hier fehlen RCT's – die für Patienten der Kontrollgruppe tödlich sein könnten). Hinzu kommt, dass der Begriff myeloablative selbst nicht definiert ist.

Ad. 3

In Konsequenz zum Primat der Analyse- und Bewertungsmethodik werden die wenigen, verfügbaren Studien ohne kritische Würdigung medizinisch wissenschaftlicher Details formal bewertet.

Schlussfolgerung:

Das Fazit der Analyse und der Bewertung (Siehe Kapitel 6, Seite 154 ff) muss infolgedessen heißen:

1. Die hier angewandte Methode zur Nutzenbewertung bestimmter Formen der allogenen (und autologen) Stammzelltransplantationen (Prüfintervention) ist für eine verbindliche Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie die Basis für die Nutzenbewertung auf nur 18 seit 1980 weltweit publizierte Studien begrenzt und einen 25jährigen Erfahrungsschatz ausgrenzt. Die Methodik ist – entsprechend der Vorgehensweise der Nordamerikaner – zu verfeinern und der medizinischen, ärztlichen und leukämiespezifischen Realität anzupassen. Dies ermöglicht die Einbeziehung des weltweiten Erfahrungs- und Wissensschatzes aus mehr als 25 Jahren (allogener) Stammzelltransplantation bei AML und ALL in die Analyse und Nutzenbewertung der zur Diskussion stehenden Modalitäten.
2. Da es gegenwärtig nicht genügend prospektive, randomisierte vergleichende Studien zur Stammzelltransplantation mit nicht verwandten Spendern gegenüber konventioneller Chemotherapie bei AML oder ALL gibt, ist eine Bewertung des Nutzens unter Anwendung der hier propagierten Methodik nicht möglich.
3. Auf der Basis der RCT Analyse (wenig Daten) ist die autologe Stammzelltransplantation bei ALL gegenüber einer Chemotherapie vermutlich gleichwertig.
4. Auf Grund fehlender RCT kann augenblicklich keine Aussage darüber gemacht werden, ob eine nicht-myeloablative allogene Stammzelltransplantation gegenüber konventioneller Chemotherapie bei ALL vorteilhaft ist.
Hierzu muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass nicht-myeloablative Stammzelltransplantationen in der BRD nur bei Patienten mit einer Hochrisiko ALL durchgeführt werden. Diese Patienten haben entsprechend den (publizierten) Ergebnissen der Deutschen ALL-Studiengruppe (GMALL) bei alleiniger konventioneller Chemotherapie Überlebenswahrscheinlichkeiten von <30%. Es muss außerdem darauf hingewiesen werden, dass nicht-myeloablative Konditionierungen nur bei Patien-

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 7 von 8

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht vom 30.06.06

10.07.06

- ten mit Gegenindikation gegen eine intensive Standard Konditionierung durchgeführt werden.*
5. Auf Grund fehlender RCT lässt sich über die Bedeutung der nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation bei AML keine Aussage machen. Das gleiche gilt für die ALL.
 6. Da auch zur nicht-myeloablativen allogenen Stammzelltransplantation keine RCT mit einer Vergleichsgruppe myeloablativer Stammzelltransplantation vorliegen (*die Gründe sind oben erläutert*) gibt die vorliegende Analyse keine Antwort auf die Frage der Wertigkeit der nicht-myeloablativen Konditionierung .
 7. Auf Grund kleiner Patientenzahlen oder fehlender ausreichender methodischer Sicherheit haben die Studien zur in-vitro Modifikation des Transplantates bei ALL und AML keine eindeutige Überlegenheit gegenüber einer Chemotherapie zeigen können.
 8. Die Analyse neuerer, qualitativ ebenfalls nicht befriedigender Studien (RCT) hat eine Wirksamkeit der Dosisreduzierten allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit refraktärer AML oder ALL gezeigt (hier wird der Begriff Dosisreduzierte Stammzelltransplantation (RIC) verwandt).

Auf Grund der Verfügbarkeit und Auswertbarkeit von nur 18 Studien für die beauftragte Nutzenbewertung ist eine zuverlässige Aussage nicht möglich. Die Analyse hat das Fehlen von und die Notwendigkeit für prospektive, randomisierte und vergleichenden Studien (RCT) in der allogenen Stammzelltransplantation erneut vor Augen geführt. Solche Studien sollten, wo immer vertretbar und möglich, verstärkt durchgeführt werden.

P.S.

Die Deutsche ALL-Studiengruppe (GMALL) verfügt über umfangreiche Daten zur allogenen Stammzelltransplantation mit einem verwandten und nicht verwandten Spender bei der akuten lymphatischen Leukämie. Sie werden in Frankfurt am Main bei Prof. Dr. Hoelzer gesammelt und ausgewertet. Diese prospektiv erhobenen Daten belegen (in nicht randomisierter Form) den Nutzen und die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit der allogenen nicht verwandten Stammzelltransplantation (im Vergleich zur Chemotherapie und im Vergleich zur verwandten allogenen Stammzelltransplantation). Die Studiengruppe von Herrn Prof. Hoelzer wird diese Daten zusammenfassen und in die Diskussion zu dem Vorbericht einbringen.

PD Dr. med. R. Schwerdtfeger

Wiesbaden, 10.07.06

Anhang: siehe folgende Seite

Stellungnahme: PD Dr. R. Schwerdtfeger Seite 8 von 8

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht vom 30.06.06

10.07.06

Anhang: Übersetzung des Abstracts „*Parachute use to prevent death and major trauma related gravitational challenge: a systemic review of randomized controlled trials.* (BMJ 2003, 327: 1459 – 1461)

Untersuchungsziel: Die Überprüfung, ob Fallschirme ein größeres Trauma, das durch die Schwerkraft hervorgerufen wird, wirkungsvoll verhindern können.

Studiendesign: Systematische Durchsicht randomisierter, kontrollierter Studien.

Studienquellen: Medline, Web of Science, Embase, und die Cochrane Datenbank-Bibliothek; geeignete Internet-Seiten und Listen von Literaturzitationen.

Studienauswahl: Studien, die die Wirksamkeit von Fallschirmen bei Gebrauch für den freien Fall belegen.

„Hauptkriterium“ für das Ergebnis: Tod oder grösseres Trauma, definiert als eine Verletzung des Schweregrades >15

Ergebnisse: Wir waren nicht in der Lage, irgendwelche randomisierte, kontrollierte Studien zur Fallschirm-Intervention zu finden.

Schlussfolgerungen: Wie bei vielen Interventionen, die darauf zielen, Verletzungen/gesundheitliche Schäden zu verhindern, ist die Wirksamkeit von Fallschirmen bisher nicht Gegenstand einer rigorosen Überprüfung durch randomisierte, kontrollierte Studien gewesen. Vertreter der „evidence based“ Medizin haben die Adoption (Anwendung) von Interventionen kritisiert, die lediglich auf der Basis der Evaluation von Beobachtungsdaten beruht. Wir denken, dass es jedem nützen könnte, wenn sich die radikalsten Protagonisten einer evidence based Medizin organisierten und an einem doppel blinden, randomisierten, Plazebo kontrollierten, „crossover“ Fallschirmversuch teilnahmen.

37. Dr. J. Seidel

Organisation:

Clearingstelle Knochenmarkspenderregister der Spitzenverbände der Krankenkassen (SpiK)

Stellungnahme: Dr. J. Seidel Seite 1 von 2

Clearingstelle Knochenmarkspenderregister der Spitzenverbände der Krankenkassen

Lessingstr. 31; 19059 Schwerin; tel: 0385 / 74 40 - 112; fax: 0385 / 74 40 - 199

Gemeinsamer Bundesausschuss

Frau Dr. Mechthild Schmedders

Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

per email: mechtild.schmeddersg-ba.de

Schwerin, 17.07.2006

Sehr geehrte Frau Dr. Schmedders,

wie besprochen die Stellungnahme der Clearingstelle mit Bitte um Weiterleitung - Mit bestem Dank!

Stellungnahme AML/ALL

In Ergänzung zu der Stellungnahme des Kompetenzzentrum Onkologie sind aus Sicht der Clearingstelle der Spitzenverbände für die Suche nach nicht-verwandten Spendern noch folgende Bemerkungen zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Zu ALL und AML angebracht.

Es ist insbesondere der Riskofaktor Alter – insbesondere in Kombination mit den anderen Risikofaktoren der Cytogenetik – der die Therapie- und Leistungsent-scheidung für oder gegen eine fremdallogene Stammzell- oder Knochenmark-transplantation problematisch werden lässt (siehe Konkretisierungstabelle). Gemeint sind hier Altersgruppen jenseits des 60. oder 65. Lebensjahres. In diesen Fällen besteht nicht selten neben der Grundkrankheit eine nicht unerhebliche Komorbidität, eine Beeinträchtigung des körperlichen Leistungsvermögens und eine eingeschränkte Toleranz gegenüber Zytostatika und anderen Therapeutika. Dies drückt sich beispielsweise in einem erniedrigten Performance-Index (Karnofsky) aus. In der Literatur finden sich hierzu Fallsammlungen und ähnliches, die einer

Stellungnahme: Dr. J. Seidel Seite 2 von 2

zusammenfassenden Bewertung bedürfen – insbesondere auch im Hinblick auf die definierten Endpunkte und Vergleichsinterventionen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist der HLA-Match-Grad zwischen potentielltem Spender und dem Empfänger (siehe Konkretisierungstabelle). Diese Frage hat in dem Vorbericht nur sehr eingeschränkte Berücksichtigung gefunden. Da die Anzahl und die Typisierungstiefe der HLA-Merkmale eine stetige Verbesserung erfahren, somit auch deutlich aufwendiger werden, und eine zusammenfassende Übersicht über den kombinierten Einfluß von HLA-Match-Grad und anderen Risikofaktoren bislang fehlt, erscheint an dieser Stelle eine wertende Sichtung der Literatur durch das IQWiG mehr als wünschenswert.

Diese beiden vorgenannten Aspekte erscheinen nicht nur aus leistungsrechtlicher Sicht sondern auch aus Gründen der Versorgungsgerechtigkeit bedeutsam.

Es ist auch darauf hinzuweisen, dass bei jeder fremd-allogenen Transplantation ein gesunder, freiwilliger, nicht betroffener Spender sich mit seiner Spende von Stammzellen einem Gesundheitsrisiko Risiko aussetzt, das sowohl Früh- als auch Spätfolgen zeitigen kann.

Dr. med. Jochen Seidel
Clearingstelle der Spitzenverbände.

38. Dr. M. Stelljes, Prof. Dr. J. Kienast

Organisation:

Medizinische Klinik und Poliklinik A, Universitätsklinikum Münster

Stellungnahme: Dr. M. Stelljes, Prof. Dr. J. Kienast Seite 1 von 2

Anmerkungen zum IQWiG-Vorbericht: "Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen"

1. Methodik: Prinzipien der EBM (evidence based medicine) die randomisierte Studien bzw. mind. Studien mit entsprechenden Kontrollgruppen (hier Standardchemotherapie ohne Stammzelltransplantation) fordern, sind sicherlich zur Überprüfung einzelner Therapieelemente innerhalb von Therapiekonzepten häufig vorkommender Erkrankungen (z.B. Einsatz eines Betablockers bei Patienten nach ischämischen Myokardinfarkt) anwendbar, eine Anwendung solcher Strategien zur Beurteilung einer komplexen Therapie, wie der Stammzelltransplantation, bei entsprechend seltenen Erkrankungen ist jedoch nicht möglich. Die Behandlung akuter Leukämien ist weiterhin in der Entwicklung und erfolgt in erster Linie innerhalb von Studien, die risikoadaptierte Therapien überprüfen. Dabei ist die Stammzelltransplantation selbst eine hochkomplexe Behandlung innerhalb eines Gesamtkonzeptes. Die Indikationsstellung zur Stammzelltransplantation als remissionserhaltende Therapie ist abhängig vom aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand sowie einer Reihe patientenindividueller Faktoren. Letztere machen randomisierte / kontrollierte Studien wie vom IQWiG gefordert unmöglich, da insbesondere diese individuellen Faktoren mit in die Therapieentscheidung der hochqualifizierten Therapeuten aus Transplantationszentren und aus den zuweisenden Kliniken eingehen.
2. Verfahren: Eine wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Vorbericht innerhalb von drei Wochen (in der allgemeinen Urlaubszeit) ist nicht möglich. Bei den Mengen an „handwerklichen Fehlern“ und Fehleinschätzungen der wohl überwiegend fachfremden hauptberuflichen Gutachter (die sich immerhin seit einigen Monaten mit dem Bericht beschäftigen), bedarf es ebenfalls einer angemessenen Zeit und eigens dafür freigestellter Wissenschaftler aus der hämatologischen Fachwelt. Sollte das IQWiG der Meinung sein, mit der vorliegenden Abhandlung eine wissenschaftlich korrekte Analyse abgeliefert zu haben, so sollte die internationale Fachwelt davon in Kenntnis gesetzt werden. Es wäre somit dringend zu empfehlen, eine Publikation in einem hochrangigen Fachjournal anzustreben. Insbesondere das peer-review Verfahren sowie eine anschließende öffentliche wissenschaftliche Diskussion würden sicherlich zu einer objektiveren Bewertung führen.

Stellungnahme: Dr. M. Stelljes, Prof. Dr. J. Kienast Seite 2 von 2

3. Ergebnisse: Bezüglich der allogenen Stammzelltransplantation kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass eigentlich nach vorher definierten Ansprüchen keine Daten vorliegen, die eine Beurteilung der Fragestellung zulassen. Der einzig zulässige Schluss – folgt man dieser Methodik – wäre eine abschließende Beurteilung die besagt, dass eine Bewertung (aus methodischen Gründen) nicht möglich ist. Die Bewertung der so genannten „nicht myeloablativen“ Stammzelltransplantation kommt zu überraschenden Ergebnissen, die sicherlich die internationale Fachwelt unterhalten würden.

Zum Stellenwert randomisierter Studien sei noch auf einen unterhaltsamen Artikel hingewiesen, der sich mit dem Nutzen eines Fallschirms auseinandersetzt: „Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials“. Smith GC, Pell JP. BMJ. 2003 Dec 20;327(7429): 1459-61. PMID: 14684649.

Abschließend bleibt zu bemerken, dass eine derartige Beurteilung / Auseinandersetzung mit modernen / innovativen Therapieverfahren wie der Stammzelltransplantation sicherlich ein Rückschritt bedeutet und zur Folge hätte, dass die Attraktivität des Forschungsstandortes Deutschland weiter sinkt (und zur Folge hätte, dass sich weitere hochqualifizierte Ärzte / Wissenschaftler neu orientieren).

Dr. M. Stelljes

Innere Medizin A

Universitätsklinikum Münster

39. A. Waldmann

Organisation:

Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)

Stellungnahme: A. Waldmann Seite 1 von 1

Von: Anitawaldmann@aol.com

Gesendet: Dienstag, 11. Juli 2006 18:07

An: Herrmann-Frank, Annegret

Betreff: Re: IQWiG: Vorbericht Stammzelltransplantation bei ALL und AML

Sehr geehrte, liebe Frau Herrmann-Frank,

ich weiss, dass es für Sie und Ihr Team nicht einfach ist, einen neutralen Bericht zu schreiben, evtl. habe ich den Bericht auch nur total missverstanden.

Sie haben sich so viel Mühe gemacht und jetzt letztendlich für unsere Patienten eine unhaltbare Beurteilung abgegeben. Geht es hier wirklich nur um Qualität oder primär um Wirtschaftlichkeit?

Ich hatte versucht, Ihnen klar zu stellen, dass alle "unsere" Patienten im Grunde genommen Einzelschicksale sind.

Alle Patienten, bei denen eine Chemo eben nicht mehr geholfen hatte, haben durch eine KMT/BST tatsächlich noch eine Chance aufs Überleben bekommen. Für diese Patienten gibt es nur die Chance entweder mit oder ohne zu sterben. Gottseidank überleben aber doch eine Vielzahl ALL und AML-Patienten die Transplantation und nehmen zum Teil die Nebenwirkungen (GVHD etc) "gerne" inkauf. Denn eine alleinige Chemo-Therapie hätte nicht mehr den Erfolg gebracht. Zu behaupten, dass ALL/AML auch nur mit Chemo-Therapie heilbar wäre ist absolut nicht richtig. Viele Patienten leben nur durch den Mut der Transplanteure ein gewisses Risiko einzugehen. Die Behandlung einer ALL/AML hat immer nur zwei Chancen: Entweder Leben oder Sterben ob nur mit Chemo oder mit oder ohne Transplantation. Nicht alle ALL-Patienten verfügen über das Chromosom PH+ oder vertragen z.B. Glivec.

Falls es keine Studien im usland oder in Deutschland gibt, sollte man evtl. mehr auf die Daten der DAG-KBT <http://www.dag-kbt.de/> eingehen.

Weiterhin viel Erfolg bei Ihrer Arbeit wünscht,
mit freundlichen Grüßen

Anita Waldmann

40. Prof. Dr. A. R. Zander

Organisation:

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)

Stellungnahme: Prof. Dr. A. R. Zander Seite 1 von 3



**Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf**

**Interdisziplinäre Klinik und
Poliklinik für Stammzelltrans-
plantation**

**Universitäres
Transplantationszentrum**
Geschäftsführer Dipl.-Bw. D. F. Horch

Prof. Dr. Dr. h.c. A. R. Zander
Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-4850/51
Telefax: (040) 42803-3795
zander@uke.uni-hamburg.de
bmt@uke.uni-hamburg.de
www.kmt-hamburg.de

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Martinstraße 52 20246 Hamburg

Herrn
Prof. Dr. med. T. Sawicki
Institulleiter
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Str. 27

Cc: Vorstand DAG-KBT
Cc: Prof. Ehninger
Cc: Prof. Niederwieser

Sekretariat
Petra Schmidt

51105 Köln

Hamburg, 19.07.2006

Sehr geehrter Herr Sawicki,

ich habe mit großem Interesse und noch größerer Sorge den vorläufigen Bericht des IQWiG zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen „akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) bei Erwachsenen“ gesehen.

Wie Sie wissen, ist die allogene Stammzelltransplantation ein Eingriff mit hohen Risiken, der bei Patienten durchgeführt wird, die mit konventioneller Chemotherapie keine oder nur begrenzte Heilungschancen haben. Aus diesem Grund ist die Möglichkeit, randomisierte Studien durchzuführen in den meisten Fällen nicht akzeptabel. Es ist zwar bedauerlich, dass von den großen laufenden Studien in ALL und AML in Deutschland noch wenig Daten veröffentlicht wurden, die einen Vergleich der Fremdspendertransplantation mit konventioneller Chemotherapie ermöglichen. Dieses ist aber unbedingt kurzfristig nachzuholen, bevor irgendein Urteil über die Wertigkeit der allogenen Stammzelltransplantation bei Leukämien gemacht werden kann.

Zur Organisation und der Veröffentlichung dieses Reports ist kritisch anzumerken, dass der Report mit einer nur 3-wöchigen Begutachtungszeit in den Sommerferien während der Fußballweltmeisterschaft freigegeben wurde, zu einer Zeit, in der ein Großteil der Belegschaften der Transplantationseinheiten im Urlaub, die verbleibenden Kollegen mit zusätzlicher Arbeit belastet sind und noch weniger Zeit als üblich haben, einen Bericht mit nahezu 800 Referenzen kritisch durchzusehen. Hier drängt sich der Verdacht auf, dass dieses nicht unbeabsichtigt geschehen ist.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Gerichtsstand: Hamburg

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jörg F. Debatin (Vorsitzender)
Dr. Alexander Kirstein
Ricarda Klein
Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl

Bankverbindung:
HSH Nordbank
Kto.-Nr.: 104 364 000
BLZ: 210 500 00

C:\Dokumente und Einstellungen\askari\Desktop\AHF\Abschlussbericht_SN\Zander(Hamburg)_Stellungnahme .doc

Beunruhigend ist weiterhin, dass dieses Gutachten anonym verfasst ist – nicht einmal die Fachgutachter sind genannt.

Zum Gutachten:

Ein Vergleich, der 798 gescreenten Referenzen des Berichts mit den Referenzen von Thomas „*Hemopoietic Stem Cell Transplantation*“ edited by Karl Blume, Steven Forman, Frederick Appelbaum zeigt, dass 99 der 143 AML-Referenzen und ca. 94 der 110 ALL-Referenzen nicht mal in das Screening hineingekommen sind (siehe Anhang). Immerhin sind das die Referenzen, die die qualifizierten Spezialisten im Feld der Knochenmarktransplantation zitieren. Hier bedarf es einer gründlicheren Durchsicht.

Die Übersichtsarbeit: „*The Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: An evidence-based Review*“, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 12: 1-30 (2006) wurde nicht berücksichtigt. Warum?

Fragwürdig ist die Selektion Ihrer Prüfinterventionen bei ALL und AML: Allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender versus Chemotherapie. Der Vergleich mit verwandtem Spender wird nicht gefragt. Ich glaube ein Transplanteur würde sich diese Frage nicht so stellen und würde auch nicht unbedingt ein Kollektiv von Patienten mit Fremdspenderttransplantation mit Chemotherapie vergleichen. Vielmehr ist wichtig festzustellen ob, die Fremdspenderttransplantation als neue Therapie der Familienspenderttransplantation, die Sie wahrscheinlich als Indikation akzeptieren, gleichwertig ist. Hierzu gibt es Daten z. B. aus unserer Arbeitsgruppe, Referenz 176, in Ihrer Bibliographie von Dahlke et al. „*Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation*“ *Bone Marrow Transplantation* 2006, 37 (2): 155-163. Ihr Ausschlussgrund besagt „... keine Subgruppenanalyse für refraktäre ALL bzw. AML-Patienten“. Hierzu ist zu sagen, dass die Studie überhaupt keine AML-Patienten enthält.

Eine weitere relevante Studie ist die von Oyekunle [„*Allogeneic stem cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up*“, *Bone Marrow Transplantation* 2006 (37), 45-50] über 44 Patienten mit refraktärer akuter Leukämie, hiervon 25 unverwandten Spendern. Natürlich gibt es hier keine Kontrollgruppe. Das overall survival und das progression free survival nach 5 Jahren liegen bei 28 bzw. 26%. Eine frühere Studie mit konventionellen Kontrollgruppen hatte ergeben, dass allogene Familienspendert-Stammzelltransplantation bei Patienten mit primär refraktärer Leukämie kurativ sein kann (Zander et al. „*Allogeneic Bone Marrow Transplantation for acute leukemia refractory to induction treatment*“, *Cancer*, September 15, 1985, pp 1374-1379).

Stellungnahme: Prof. Dr. A. R. Zander Seite 3 von 3

Seite 3

Zur reduzierten Konditionierung („*nicht-myeloablative Transplantation*“) laufen randomisierte Studien in der EBMT und in deutschen Zentren, deren Resultate abgewartet werden sollten.

Eingedenk der komplexen Datenlage sollte folgendes unternommen werden:

- 1) Einbeziehung aller relevanten Referenzen
- 2) Überprüfung der Ausschlusskriterien
- 3) Eingabe der noch nicht veröffentlichten Daten (Chemotherapie versus Fremdspendertransplantation) der multizentrischen deutschen Studien.

Der Bericht zur Stammzelltransplantation bei den Indikationen „*akute lymphatische Leukämie und akute myeloische Leukämie bei Erwachsenen*“ sollte zum Anlass genommen werden, alle verfügbaren Daten zusammenzutragen, um die Wertigkeit der allogenen Transplantation (Familien- und Fremdspender) in der Behandlung akuter Leukämien zu bestimmen. Wir sollten uns Zeit nehmen, die Analyse der noch nicht veröffentlichten Studien abzuwarten und mit diesen Daten in einer strukturierten Anhörung gemeinsam die Position der allogenen Transplantation zu bestimmen.

Das IQWiG sollte sich der besonderen Situation dieser Indikationsprüfung bewusst sein: Es geht nicht um die Prüfung eines Medikaments, für das es beliebige Alternativen gibt, sondern um die Prüfung einer Behandlung, die für viele Patienten die einzige Hoffnung auf Heilung darstellt.

Mit freundlichem Gruß

Ihr

Prof. Dr. Axel R. Zander
Vorsitzender der DAG-KBT