

AZ: 78.03 Berlin, den 1. September 2006

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie zum
Vorbericht Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie
[Auftrag N05/03-B] Version 1.2 Stand: 24.07.2006**

In dem vorliegenden Bericht beschäftigt sich das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Indikation und dem Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie (IS) bei Patienten mit einer erworbenen (sehr) schweren aplastischen Anämie (AA).

Der Bericht kommt auf S. 23 zu dem Fazit:

"Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender-Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspender- Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar."

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ist bestürzt und widerspricht vehement diesem Fazit, das - würde es durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in eine Beschluß umgesetzt - zu Folge hätte, daß lebensrettende Transplantationen für Patienten mit aplastischer Anämie nicht mehr finanziert werden könnten.

Der Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses an das IQWiG wird auf S. 1 des Vorberichts wie folgt umschrieben:

"Identifizierung und methodischen Bewertung der relevanten Literatur im Hinblick auf Nutzen und Risiken der Methode Stammzelltransplantation"

Bei näherer Beschäftigung mit dem Vorbericht fallen verschiedene gravierende Fehler in der durch das IQWiG angewendeten Methodik und tiefgehende Mißverständnisse des Berichtes zum therapeutischen Vorgehen bei der schweren aplastischen Anämie auf, die in der Folge angeführt sind:

1. Die Forderung nach vergleichenden Studien ist für eine extrem seltene Erkrankung wie die Schwere Aplastische Anämie völlig unangemessen und ignoriert das auf diesem Gebiet vorhandene medizinische Wissen.

Es ist unstrittig, dass die AA eine sehr seltene Erkrankung ist. Von den Autoren des IQWiG-Berichtes wird in der Einleitung völlig korrekt dargestellt, dass die Inzidenz in Europa bei etwa zwei Neuerkrankungen pro 1 Million Menschen und Jahr liegt. Die

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

Aplastische Anämie wird als seltene Erkrankung auf der Liste des amerikanischen National Institute of Health geführt (1). In Deutschland sind im Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) im Zeitraum 1998 bis 2005 insgesamt 46 Transplantationen bei erworbener aplastischer Anämie von unverwandten Spendern registriert. Wir verweisen auf die dem IQWiG vorliegende Stellungnahme des DRST.

Aus den Angaben geht hervor, daß es sich bei der Indikation zur Fremdspendertransplantation bei der schweren aplastischen Anämie um eine extrem seltene und spezielle medizinische Situation handelt. Allein schon Fallzahlüberlegungen setzen der vergleichenden Untersuchung von Therapien in dieser Indikation deutliche Grenzen.

Dennoch beschränkt das IQWiG sich im Vorbericht auf S. 10 auf die Betrachtung von vergleichenden Studien:

"Für den zu erstellenden Bericht konnten daher neben RCTs weitere Studientypen als relevante wissenschaftliche Literatur in die Bewertung einfließen:

- *Kontrollierte klinische Studien mit einer "genetischen Randomisierung" (Zuteilung in die Behandlungsgruppen zum Beispiel auf Basis der Spenderverfügbarkeit)*
- *Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit einer "Quasirandomisierung" (zum Beispiel offene alternierende Zuteilungsverfahren)*
- *Prospektiv geplante kontrollierte klinische Studien mit zeitlich parallelen Kontrollen*
- *Prospektiv geplante Studien mit historischen Kontrollen, soweit sich diese auf Daten des Patientenkollektivs derselben Studiengruppe beziehen*
- *Retrospektive Studien mit einer Kontrollgruppe"*

Auf dieser Grundlage wird eine Literatursuche durchgeführt, welche von initial 2.373 Treffern der Literatursuche aufgrund der Durchsicht der Titel und der Abstracts 278 Publikationen für eine weitergehende Durchsicht auswählt und dann zu dem Ergebnis kommt, daß keine der Studien die Einschlusskriterien erfüllt.

Aufgrund der Einschlusskriterien werden Originalarbeiten und Übersichtsarbeiten negiert, welche von den auf dem Gebiet der AA weltweit führenden Institutionen und Experten in hochrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden und wesentliche Grundlage für die aktuelle Durchführung dieses Transplantationsverfahrens sind (2), (3).

Darüber hinaus wurden Studiengruppen und Fachgesellschaften nicht kontaktiert.

2. Der methodische Ansatz des Vorberichts ignoriert, daß in der Behandlung der schweren aplastischen Anämie die immunsuppressive Therapie und die Fremdspendertransplantation keine Alternativen, sondern unter definierten Voraussetzungen auf einander folgende Therapieverfahren ohne Alternative sind.

Ein Vergleich, wie ihn die Autoren des IQWiG-Berichtsplanes bzw. des IQWiG-Vorberichtes fordern, ist nur dann sinnvoll und auch nur dann ethisch erlaubt, wenn die Patienten bei Primärdiagnose der Erkrankung in der Regel für beide Optionen in Betracht kämen. In der Primärtherapie der SAA sind aber genau diese Voraussetzungen nicht erfüllt.

Verschiedene Studien bestätigten, daß mit der ATG-/Ciclosporin-/Corticosteroid-Therapie eine Ansprechrate von mindestens 70% - 80% erreicht wird (4) (5) (6) (7) (8). Allerdings bedeutet Remission in vielen Fällen keine dauerhafte Heilung, da bis zu 40% der

Patienten im Langzeitverlauf nach Therapie ein Rezidiv erleiden bzw. in sekundäre klonale Erkrankungen (PNH, MDS, AML) übergehen (5), (9) (10). Außerdem persistieren bei vielen ansprechenden Patienten über lange Zeit subnormale Blutbildwerte. Die therapieassoziierte Mortalität der IS ist zwar niedriger als diejenige bei allogener Stammzelltransplantation, jedoch sind die Langzeitergebnisse wie oben aufgeführt instabil. Umgekehrt ist die initiale Mortalität der allogenen Geschwisterspendertransplantation höher, die Langzeitergebnisse jedoch stabiler.

In dieser Situation wird den Patienten mit schwerer aplastischer Anämie in der Regel bei der Primärdiagnose als Therapiealternative die Immunsuppression und bei Vorhandensein eines kompatiblen Geschwisterspenders eine allogene Stammzelltransplantation angeboten. Bei diesem Vorgehen spielt eine entscheidende Rolle, daß die Einleitung der Therapie zeitkritisch ist wegen des durch die Erkrankung bedingten Knochenmarkversagens mit dem Risiko nachfolgender nicht beherrschbarer Komplikationen. Die Identifikation eines Geschwisterspenders ist in der Regel in wenigen Tagen möglich.

Wie aufgeführt, sprechen nicht alle Patienten auf die Immunsuppression an, bzw. es treten Rezidive auf oder Sekundärerkrankungen. Patienten mit Rezidiven nach Immunsuppression haben eine schlechte Prognose (9) (10).

Folgerichtig zeigen die Daten der Literatur, daß die Transplantation vom unverwandten Spender bei Patienten mit Rezidiven nach Immunsuppression oder primären Nichtansprechen auf diese Therapie durchgeführt wurden.

Folgerichtig nennt das „British Committee on Standards in Hematology“ der „British Society of Hematology“ in seinen „Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia“ folgend Indikationen für die unverwandte Transplantation bei aplastischer Anämie (11):

"MUD (matched unrelated donor) BMT may be considered when patients fulfill all the following criteria. They should:

1 have a fully matched (at DNA level for both class I and II antigens) donor

2 be < 40 years old

3 for adults, have failed at least two courses of ATG and ciclosporin and for children at least one

4 have SAA, and

5 have no evidence of active infection and or acute bleeding at time of BMT

(Grade B recommendation, Level IV evidence)".

Ähnliche Therapieempfehlungen formuliert die EBMT (12)

Vor diesem Hintergrund ist bereits der Berichtsplan, der auf dem Antrag des Verbandes der Angestelltenkrankenkassen und dem dort als Anlage aufgeführten Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen aufbaut, zu der Fragestellung konzeptionell grundsätzlich falsch aufgebaut: Eine klinische Therapieentscheidung, welche eine Entscheidung über die Therapiesequenz in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die vorangegangene Therapie ist, wird im Berichtsplan in eine dichotomische Entscheidungssituation unmittelbar bei Primärtherapie gezwängt, obwohl sich in der Primärtherapie die Frage einer Therapieentscheidung „unverwandte Transplantation versus Immunsuppression“ nicht stellt.

In der Konsequenz führt die Betrachtungsweise des IQWiG dazu, daß Patienten nach Versagen der Immunsuppression bei schwerer aplastischer Anämie die Finanzierung der

einzig möglichen weiteren kurativen Therapieoption - der allogenen Fremdspendertransplantation - vorenthalten würde. Damit träte die einmalige Situation ein, daß ein lebensrettender Eingriff bei einer seltenen tödlichen Erkrankung in Deutschland im Gegensatz zu den anderen entwickelten Ländern der Welt nicht von den Kostenträgern finanziert werden könnte.

Die Betrachtungsweise des Berichts offenbart ein tiefes Unverständnis für das untersuchte Krankheitsbild und die Abfolge der Therapieoptionen.

3. Der Bericht des IQWiG enthält nicht nachvollziehbare Widersprüchlichkeiten in bezug auf den Untersuchungsgegenstand.

Der IQWiG-Bericht stellt im Fazit (S.23) fest:

„Es liegen keine Daten aus relevanten Studien zum Nutzen der allogenen Fremdspender- Stammzelltransplantation im Vergleich zu einer immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer (sehr) schweren aplastischen Anämie vor. Der Einsatz der allogenen Fremdspender- Stammzelltransplantation bei den betroffenen Patienten außerhalb von kontrollierten klinischen Studien erscheint deshalb derzeit nicht vertretbar.

In diesem Bericht wurde ausschließlich untersucht, ob die allogene Stammzelltransplantation mit nicht-verwandtem Spender als mögliche Behandlungsalternative zur immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit einer SAA als Primärtherapie und nach Versagen einer primären immunsuppressiven Therapie von Nutzen sein könnte. Die darüber hinaus gehende Frage, ob die allogene Fremdspender-Stammzelltransplantation bei Patienten mit einer SAA und ohne Behandlungsalternative, also für Patienten ohne Familienspender, für die eine immunsuppressive Therapie nicht in Frage kommt, mit einem Nutzen verbunden ist, wurde durch diesen Bericht nicht untersucht.“

Wie bereits oben aufgeführt haben Patienten, welche auf die Immunsuppression nicht angesprochen haben und nicht über einen HLA-identen Familienspender verfügen, haben *keine Behandlungsalternative* außer supportiver Therapie (Transfusionen, Antibiotika, Schmerztherapie etc.). Sie haben eine schlechte Prognose (9) (10). Für diese Patientengruppe wird die allogene Fremdspendertransplantation im ersten Abschnitt des Fazit abgelehnt.

Im zweiten Abschnitt wird ausgeführt, daß diese Fragestellung nicht untersucht wurde.

Dieser gravierende Widerspruch in der zentralen Schlußfolgerung ist symptomatisch für den Umgang des Berichts mit einer lebensrettenden Therapieoption bei einem seltenen tödlichen Krankheitsbild.

Fazit:

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie stellt fest, daß der Vorbericht Stammzelltransplantation bei erworbener schwerer aplastischer Anämie [Auftrag N05/03-B] Version 1.2 Stand: 24.07.2006 auf die schwerste Art wissenschaftliche Fehler enthält. Er führt zu Schlußfolgerungen und Konsequenzen

nahe, die die Finanzierung alternativer lebensrettender Therapiemaßnahmen durch die Kostenträger in Frage stellen.

Der Vorbericht muß zurückgezogen werden.



Prof. Dr. Gerhard Ehninger
Vorsitzender der DGHO



Prof. Dr. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister

Literatur und Quellen:

1. NIH. List of rare diseases. 2006.
Ref Type: Internet Communication
2. Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donors for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy . *Blood*. 2006;108:1485-91.
3. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;..
4. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Raghavachar A, Vogt HG, Herrmann F et al. A prospective trial of antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporin A for treatment of aplastic anemia. *New England Journal of Medicine* 1991;324:1297-304.
5. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101:1236-42.
6. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 1999;93:2191-5.
7. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 1995;85:3058-65.
8. Fuhrer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Janka-Schaub G et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood*. 2005;106:2102-4.
9. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S, Hows J, Gluckman E et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br.J Haematol*. 1993;85:371-7.
10. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anaemia Working Party. *N.Engl.J Med*. 1993;329:1152-7.

11. Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, Gordon-Smith EC , Keidan AJ, Martin A et al. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br.J Haematol.* 2003;123:782-801.
12. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer 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 Transplantation* 2006;37:439-49.