

**Stellungnahme der  
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.  
zum IQWiG-Abschlussbericht (N05-03A) „Stammzelltransplantation  
bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute  
myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlichte, am 4.6.2007 den Abschlussbericht „Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen“. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie vertritt über 2.100 Ärzte und Wissenschaftler, die sich mit Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation und der Therapie von Blut- und Krebserkrankungen befassen. Der Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. nimmt zum Bericht des IQWiG wie folgt Stellung:

Die einhellige und vehemente Kritik der Fachleute bei der bisher größten mündlichen Anhörung beim IQWiG am 29. August 2006 hat zu keiner Änderung der Grundaussage geführt. Lediglich der Umfang des Berichtes hat von vormals 300 auf 500 Seiten zugenommen. Zur mündlichen Anhörung und danach wurden detaillierte Stellungnahmen mit Hinweisen auf Daten und Publikationen und Evidenz-basierten Übersichtsarbeiten eingereicht: So hat die weltweit führende Deutsche Studiengruppe Akute Lymphatische Leukämien von Prof. Dieter Hoelzer nie eine Rückmeldung oder Antwort erhalten vom IQWiG erhalten. Die von der Studiengruppe aufgelisteten Fakten sind im IQWiG-Abschlussbericht nicht einmal berücksichtigt worden.

Auch die Studiengruppen zur Akuten Myeloischen Leukämie haben ihre Ergebnisse vorgelegt. Als Beispiel für den Umgang des IQWiG mit Experten mag die Erfahrung von Prof. Kienast (Universität Münster), gelten. Auf Seite 366 des Abschlussberichtes wird in der Zusammenfassung der Korrespondenz zu den AMLCG-Daten bei Hochrisiko-AML angemerkt, dass auf neuerliche Anfrage des IQWiG vom 11.01.2007 keine Rückmeldung erfolgt sei. Richtig ist, dass auf die zweite Anfrage vom 11.01.2007 zur weitergehenden Spezifizierung der Daten eine personalintensive Nacherhebung in mehreren Studienzentren durchgeführt wurde. Deren Ergebnisse wurden mit Datum vom 29.03.2007 schriftlich mitgeteilt. Der Eingang dieser Mitteilung im IQWiG am 02.04.2007 wurde schriftlich bestätigt. In der Kommentierung der Ergebnisse wird deren Wertigkeit mit dem Hinweis in Frage gestellt, dass die Auswertung nicht nach dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt wurde, es sich also nicht um eine „donor“ versus „no-donor“-Auswertung handelt. Als eine solche Auswertung waren diese Ergebnisse weder gedacht, noch angekündigt. Es ging vielmehr um die Darstellung der praktisch infausten Prognose nicht-transplantierten Patienten mit einer Hochrisiko-AML. Das Überleben der transplantierten wurde dem der nichttransplantierten Patienten in einer Landmark-Analyse gegenübergestellt. Soweit es keine widersprechenden und methodisch überzeugenderen Daten gibt, gilt es für uns als evidenzbasiert und ethisch

geboten, dass Patienten mit Hochrisiko-AML bei Verfügbarkeit eines Spenders die Stammzelltransplantation anzubieten ist. In diesen Fällen ist eine randomisierte Therapieprüfung nicht mehr zu rechtfertigen. In Kenntnis dieser Daten werden Patienten bei Verfügbarkeit eines Spenders kaum auf die Stammzelltransplantation verzichten.

Das IQWiG ist mit seiner eigenen Interpretation der Evidenz-basierten Medizin (EBM) zum wiederholten Male nicht in der Lage, sich mit dem nationalen und internationalen Stand des Wissens und der Krankenversorgung auseinander zu setzen. Man sucht ausschließlich nach Studien, in denen Therapie C (wie Chemotherapie) mit FREMD (wie Fremdspondertransplantation) verglichen wird. Findet man keine Studie, dann besteht für das IQWiG kein Hinweis für die Wirksamkeit von FREMD. Hätte man die etablierte EBM Methode des indirekten Vergleiches angewendet, hätte man festgestellt, dass mit der Fremdspondertransplantation Heilungen von sonst unheilbar Kranken möglich sind. Denn es gibt vergleichende Studien zwischen FAM (wie Familienspendertransplantation) und C (siehe Slovak et al im Anhang). Danach leben mit FAM nach 5 Jahren 44% der Patienten, mit C nur 15% der Patienten. Der Vergleich von FREMD und FAM in vielen deutschen und internationalen Studien zeigt, dass die Ergebnisse von FREMD und FAM äquivalent sind oder FREMD sogar besser ist. Schon aus der Schule wissen wir, dass daraus folgt: FREMD ist besser wie CHEMO (FREMD=FAM>Chemo). Das IQWiG lässt diesen indirekten Vergleich nicht zu. Die Gründe dafür sind nicht nachvollziehbar.

Die Methodik des IQWiG versagt aber auch schon bei der Feststellung der Anwesenheit: Auf der Anwesenheitsliste der mündlichen Anhörung werden nachweislich nichtanwesende Personen als anwesend aufgeführt!

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 um seltene und inhomogene 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 neue wissenschaftliche Methoden, wie die Bestimmung kleinster Mengen von Leukämiezellen (minimale Resterkrankung) und Genexpressionsanalysen weiter fortgeführt. Einige dieser Methoden, wie die Risikobeurteilung auf Grundlage der Zytogenetik und die Überwachung minimaler Resterkrankung durch molekularbiologische Methoden, sind bereits fester Bestandteil der Routinebehandlung.

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 Bericht ist diese Erkenntnis nicht mehr berücksichtigt worden.

Das fehlende Verständnis im IQWiG-Bericht für die Heterogenität der Akuten Lymphatischen und Akuten Myeloischen Leukämien führt zu einer Fehleinschätzung der Prognose wichtiger Patientengruppen. Der Bericht akzeptiert nur für die refraktäre Erkrankung Fallserien, für die anderen Situationen werden vergleichende Studien verlangt. Absurderweise wird wegen des Akzeptierens von Fallserien nur für die refraktäre Situation eine Wirksamkeit der Fremd-

spendertransplantation festgestellt. 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<sup>+</sup>-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, stattdessen wurden nur randomisierte bzw. vergleichende Studien betrachtet.

Der Bericht selbst demonstriert das Scheitern des IQWiG an dem selbsterhobenen Anspruch. Aus über 5000 Literaturstellen wurden nur 36 für die Nutzenbewertung herangezogen. Die vom IQWiG gewählte Methodik beruht nicht auf der kritischen Auseinandersetzung mit der Literatur und dem medizinischen Fachwissen sondern auf dem Ausschluss der vorhandenen wissenschaftlichen Erfahrungen aus 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 Familienspendertransplantation (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. Schon im Vorbericht (S. 153) wurde dieser Ansatz 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 methodischen Einschränkungen des IQWiG wurden von der DGHO und anderen Fachgesellschaften schon ausführlich kritisiert (siehe Stellungnahme der Fachgesellschaft zum Methodenpapier des IQWiG), das IQWiG behält seine selbstgemachten Definitionen bei. Es drängt sich der Verdacht auf, dass man die Verpflichtungen aus dem GKV-WSG zur Anwendung einer international anerkannten Methodik ab dem 1. April 2007 mit der Vorlage des Abschlussberichtes am 30. März 2007 unterlaufen wollte.

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: „Aus direkt vergleichenden Studien lässt sich bei Patienten mit ALL und AML und ihren Untergruppen kein Beleg eines Nutzens der allogenen Stammzelltransplantation mit einem nicht verwandten Spender gegenüber der Chemotherapie ableiten“.

Diese Erwartung von direkt vergleichenden Studien mit dem Vergleich von Fremdspendertransplantation und Chemotherapie wird der Heterogenität der Grunderkrankung nicht gerecht, geht an der medizinischen Wirklichkeit vorbei und ist dogmatisch. Man muss sich vor 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 Anhang), die Überlebensrate nach allogener Familienspendertransplantation 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.

Unsere Einschätzung wird durch internationale Expertenmeinungen gestützt (u.a. Cornelissen/Löwenberg, ASH Educational 2005; Appelbaum, Best Pract. Res. Clin. Hematol. 2007) und zusätzlich durch eine aktuelle Veröffentlichung von international anerkannten Autoren bestätigt (Martin Talman et al, Blood First Edition Paper, prepublistied online March 20, 2007). Zum Thema Transplantation von einem unverwandten Spender ist noch vor Abschluss des IQWiG Berichtes diese große Studie aus den USA veröffentlicht worden, Die Autoren konnten eindeutig zeigen, dass die Zytogenetik als biologischer Risikofaktor auch bei Verwendung eines unverwandten Spenders eine große Rolle spielt. Dies weist nochmals darauf hin, dass sämtliche Betrachtungen zur Relevanz von Behandlungsmethoden nur unter Berücksichtigung der zytogenetischen Befunde gesehen werden können. Auch diese Autoren kommen zu dem Schluss, dass Behandlungsergebnisse mit unverwandtem Spender bei Vorliegen einer Hochrisikozytogenetik besser sind als die nach konventioneller Behandlung. Deshalb empfehlen sie bei Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie und Vorliegen einer Hochrisikozytogenetik, bei fehlendem verwandten Spender, unbedingt eine Transplantation von einem unverwandten Spender. Es ist nicht nachzuvollziehen, dass Talman und Kollegen die Durchführung der unverwandten Blutstammzelltransplantation bei Hochrisikozytogenetik empfehlen, während die Gutachter bzw. Experten des IQWiG zu einer unterschiedlichen Einschätzung kommen. Unserer Meinung nach sollte die Empfehlung der US-amerikanischen Experten auch als bundesdeutscher Standard übernommen werden. Eine Abkoppelung von internationalen Therapiestandards und –entwicklungen wäre ganz sicher ein lebensbedrohlicher Schaden in der Versorgung von Leukämiepatienten.

Vorstand der DGHO:

Prof. Dr. Gerhard Ehninger, Dr. Friedrich Overkamp, Prof. Dr. Mathias Freund

in Zusammenarbeit mit:

Prof. Dr. Martin Bornhäuser  
Prof. Dr. Ernst Holler  
Prof. Dr. Joachim Kienast  
Dr. Christoph Schmid  
PD Dr. Rainer Schwerdtfeger  
Prof. Dr. Renate Arnold  
Dr. Dr. Alexander Schmidt  
Prof. Dr. Michael Schleuning  
Dr. med. Richard Schlenk  
Ulrike Holtkamp  
Anita Waldmann  
Prof. Dr. Alois Gratwohl

## ANHANG

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.

<b>AML: Influence of cytogenetic and treatment</b>				
– Combined American Intergroup data – Slovak et al, Blood 2000, 927				
<b>Survival at 5 years</b>				
	<b>All pts.</b>	<b>Favorable</b>	<b>Intermediate</b>	<b>Unfavorable</b>
<b>Allogenic</b>	<b>52%</b>	63%	52%	<b>44%</b>
<b>Autologous</b>	42%	<b>71%</b>	36%	13%
<b>Chemoth.</b>	39%	35%	<b>55%</b>	15%
<b>Favorable</b>	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%)
<b>Intermediate</b>	Normal, +8, +6, -Y, del(12p)			278 (46%)
<b>Unfavorable</b>	del(5q)/-5, -7/del(7q), abn 3q, 11q, 20q, 21q 17p,t(6;9), t(9;22) and complex karyotypes ( $\geq 3$ unrelated abn)			184 (30%)

Bei Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik („unfavourable“) überlebten nach 5 Jahren 44% der Patienten, bei denen eine allogene Geschwistertransplantation durchgeführt wurde; mit einer alleinigen Chemotherapie waren es nur 15%. Entsprechende Erfahrungen sind aus verschiedenen deutschen Studiengruppen berichtet worden und wurden auch dem IQWiG als Stellungnahmen vorgelegt. Dabei konnte auch belegt werden, dass zwischenzeitlich mit der Übertragung von Blutstammzellen von unverwandten Spendern vergleichbare oder bessere Ergebnisse als bei der Geschwistertransplantation erzielt werden können.

**Literatur:**

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.

Tallmann, M. S. MD (Blood First Edition Paper, prepublished online March 20 2007; DOI 10.1182/blood-2006-10-043299).