

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 neue 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 Intergrupstudie 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>

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 Fremdspendertransplantation 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 Stammzeltransplantation 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 Allgemeinut, 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,

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

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!)