

# **Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom**

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Amendment 1 zum  
Berichtsplan 1.0**

Auftrag N05-03C  
Version 1.0  
Stand: 05.11.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.03.2005

**Interne Auftragsnummer:**

N05-03C

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: 0221-35685-0

Fax: 0221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan / Vorbericht „N05-03C Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ wird gleichzeitig mit dem Berichtsplan Version 2.0 veröffentlicht. Der Berichtsplan Version 2.0 „N05-03C Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ ist publiziert unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de).

# Inhaltsverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>v</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>vi</b> |
| <b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>2 Würdigung der Stellungnahmen</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>2.1 Auswahl der Patientenpopulationen (Abschnitt 4.1.1)</b> .....                                      | <b>2</b>  |
| <b>2.2 Auswahl der Prüfinerventionen und Vergleichsbehandlungen (Abschnitt 4.1.2)</b> .....               | <b>2</b>  |
| <b>2.3 Auswahl patientenrelevanter Endpunkte (Abschnitt 4.1.3)</b> .....                                  | <b>4</b>  |
| <b>2.4 Auswahl der eingeschlossenen Studientypen (Abschnitt 4.1.4)</b> .....                              | <b>4</b>  |
| <b>2.5 Indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.1.4)</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>2.6 Auswahl von Risikofaktoren (Abschnitt 4.4.3)</b> .....   | <b>6</b>  |
| <b>3 Literatur</b> .....  | <b>7</b>  |
| <b>4 Dokumentation der Stellungnahmen</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden</b> .....                         | <b>9</b>  |
| <b>4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen</b> .....                          | <b>13</b> |
| 4.2.1 Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT)..... | 14        |
| 4.2.2 Deutsche Knochenmarkspenderdatei gGmbH (DKMS) .....   | 17        |
| 4.2.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG) .....  | 21        |
| 4.2.4 Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V. (DLH).....   | 24        |
| 4.2.5 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) .....                              | 26        |
| <b>4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen</b> .....  | <b>29</b> |
| 4.3.1 Herr Prof. Dr. Nicolaus Kröger .....  | 30        |

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Die vorliegende Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Amendment 1 zum Berichtsplan N05-03C (Version 1.0) soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Amendment 1 zum Berichtsplan N05-03C (Version 1.0). Köln: IQWiG; 2007.

## **Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen ..... | 9  |
| Tabelle 2: Stellungnahmen von Einzelpersonen .....                                | 10 |

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>          |
|------------------|---------------------------|
| EMA              | European Medicines Agency |
| WHO              | World Health Organization |

## **1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 07.08.2006 wurde der (vorläufige) Berichtsplan „N05-03C Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ in der Version 1.0 vom 31.07.2006 veröffentlicht [1]. Am 08.06.2007 wurde das Amendment 1 in der Version 1.0 vom 23.05.2007 veröffentlicht [2]. Zu diesem Amendment und zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 06.07.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen verschiedener Fachgesellschaften oder Privatpersonen (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2) form- und fristgerecht abgegeben.

Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu Änderungen der Version 1.0 des Berichtsplans.

## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

Folgende methodische Aspekte wurden in den 6 Stellungnahmen diskutiert. In Klammern wird jeweils der betroffene Textabschnitt des Berichtsplans Version 2.0 genannt.

- Auswahl der Patientenpopulationen (Abschnitt 4.1.1)
- Auswahl der Prüf- und Vergleichsinterventionen (Abschnitt 4.1.2)
- Auswahl patientenrelevanter Endpunkte (Abschnitt 4.1.3)
- Auswahl der eingeschlossenen Studientypen (Abschnitt 4.1.4)
- Indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.1.4)
- Auswahl von Risikofaktoren (Abschnitt 4.4.3)

### **2.1 Auswahl der Patientenpopulationen (Abschnitt 4.1.1)**

Laut einiger Stellungnahmen sei das Einschlusskriterium E1 „Patienten mit Multiplem Myelom gemäß den in Kapitel 1 genannten WHO-Diagnosekriterien“ zu restriktiv, da in nahezu keiner Publikation auf diese Kriterien verwiesen werde. Vielmehr richte sich der Einschluss von Patienten in Studien nach der Behandlungsbedürftigkeit und hier zumeist speziell nach der Stadieneinteilung von Salmon und Durie [3]. Die im Stadium II und III (Salmon und Durie) vorhandenen Kriterien erfüllten zum Teil auch die Diagnosekriterien der WHO.

Dem Einwand wird Rechnung getragen: Eingeschlossen werden sollen Patienten mit Multiplem Myelom nach den diagnostischen Kriterien, wie sie in der jeweiligen Studie genannt werden.

### **2.2 Auswahl der Prüfinderventionen und Vergleichsbehandlungen (Abschnitt 4.1.2)**

Hinsichtlich der Prüfindervention „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ wurde vorgeschlagen, als Vergleichsintervention die „supportive Therapie“ zusätzlich aufzunehmen. Unter der Bezeichnung „supportive Therapie“ wird eine Reihe von verschiedenen zusätzlichen Behandlungen zusammengefasst, welche die Symptomatik von möglichen Begleiterkrankungen und Komplikationen, beispielsweise Blutarmut, Knochenerkrankungen, Infektionen und Schmerzen, abschwächen sollen [4]. Im onkologischen Sprachgebrauch werden von der „supportiven Therapie“ üblicherweise die palliative Therapie (lindernde Behandlung einer progredienten, nicht mehr heilbaren Erkrankung) [5] sowie die adjuvante Therapie (Behandlung nach Durchführung der Standardtherapie), die neoadjuvante Therapie (präoperative Behandlung) und die adjunktive Therapie (Behandlung gemeinsam mit der und zusätzlich zur Standardtherapie) [6] abgegrenzt. Dabei können mitunter nicht eindeutige Zuordnungen und begriffliche Überschneidungen auftauchen. Der Sammelbegriff „supportive Therapie“ ist definitionsgemäß keine alternative, sondern eine zusätzliche Therapie. Die Aufnahme der „supportiven Therapie“ als Vergleichsbehandlung erscheint somit nicht adäquat. Letztlich soll

aber keine Vergleichsintervention ausgeschlossen werden, die eine tatsächliche Alternative für die betroffenen Patienten darstellt. Dies wird im Berichtsplan dahin gehend spezifiziert, dass mögliche (medikamentöse) Vergleichsinterventionen als beispielhaft gekennzeichnet werden.

In einigen Stellungnahmen wurde angemahnt, dass lediglich Vergleichsinterventionen zu betrachten seien, die in Deutschland zugelassen beziehungsweise „von den Kostenträgern anerkannt“ sind. Diese Kritik bezog sich im Besonderen auf die „immunmodulatorische Therapie“ und das in diesem Zusammenhang gewählte Beispiel „Thalidomid“. Dazu ist Folgendes anzumerken:

Die Firma Celgene hat für die Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms mit *Thalidomid* im Rahmen einer Kombinationstherapie in den USA im Mai 2006 eine Zulassung erhalten [7]. Die Firma Pharmion, die die Vermarktung von *Thalidomid* in den meisten Ländern außerhalb der USA übernommen hat, hat nach eigenen Angaben eine Zulassung für die Zweitlinientherapie (nach Versagen der Standardtherapie) des Multiplen Myeloms in Australien, Neuseeland, der Türkei, Israel, Korea und Thailand [8] erhalten. Im Januar 2007 wurde von Pharmion bei der EMEA (European Medicines Agency), der europäischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel, ein Antrag für die Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms mit *Thalidomid* gestellt. Laut Auskunft der EMEA und der Firma Pharmion war das Bewertungsverfahren im September 2007 noch nicht abgeschlossen. Demgegenüber hat die Firma Celgene für *Lenalidomid*, eine dem Thalidomid verwandte Substanz, die Zulassung für die Zweitlinienbehandlung (mindestens eine vorangegangene Therapie) des Multiplen Myeloms in Kombination mit Dexamethason am 14.06.2007 von der EMEA erhalten: „Therapeutic Indication: Revlimid in combination with dexamethasone is indicated for the treatment of multiple myeloma patients who have received at least one prior therapy“ [9].

Die Zulassungen von *Thalidomid* in den oben genannten Ländern beziehungsweise *Lenalidomid* durch die EMEA lassen vermuten, dass zu diesen Substanzen relevante Studienergebnisse vorliegen. Insofern sind Vergleiche mit diesen Substanzen von besonderem Interesse. Allerdings wird die Anwendungssituation in entsprechenden vergleichenden Studien genau darzustellen und werden die daraus resultierenden Implikationen, dass es sich gegebenenfalls um einen Einsatz außerhalb der Zulassung handelt, zu berücksichtigen sein. Dieses Vorgehen wird auch von einer Stellungnahme unterstützt, in der die Berücksichtigung von aktuellen Entwicklungen gefordert wurde. Weiterhin nennt die European Society for Medical Oncology (ESMO) in ihren klinischen Empfehlungen zum Multiplen Myelom [10] *Thalidomid*, *Lenalidomid* und *Bortezomib* als neue mögliche Therapieoptionen.

Darüber hinaus wurde angemerkt, dass generell durch die Verfeinerung der molekulargenetischen Methoden zur Typisierung von Patienten und Spendern die Unterscheidung in verwandt und nicht verwandt bei der allogenen Transplantation zunehmend an Bedeutung verliere. Der Auftrag, die allogene Stammzelltransplantation mit

verwandtem respektive nicht verwandtem Spender zu bewerten, ist vom Auftraggeber so formuliert beziehungsweise konkretisiert worden. Sollte sich im Verlauf der Auftragsbearbeitung herausstellen, dass diese Unterscheidung in wissenschaftlichen Untersuchungen zum Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom keine Rolle mehr spielt, wird dies im Bericht entsprechend dargestellt.

### **2.3 Auswahl patientenrelevanter Endpunkte (Abschnitt 4.1.3)**

Der Vorschlag aus 2 Stellungnahmen wird übernommen, schwere, irreversible Neuropathien als Beispiel für ein therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis in den Berichtsplan aufzunehmen.

In diesen Stellungnahmen wurde darüber hinaus gefordert, das Therapieansprechen als patientenrelevante Zielgröße mit in die Bewertung aufzunehmen. In diesem Zusammenhang wurden 2 Volltextartikel [11,12] und 4 Kongressabstracts [13-16] zitiert, die eine klare Korrelation zwischen dem Therapieansprechen und dem Überleben belegen sollen. Die Korrelation zwischen einem intermediären und dem patientenrelevanten Endpunkt belegt allerdings noch nicht dessen Validität: „A correlate does not make a surrogate“ [17]. Bemerkenswerterweise wird dies in einer der zitierten Arbeiten eindrucksvoll bestätigt: So blieb der Therapieeffekt (von Thalidomid) auf das ereignisfreie Überleben in einer multifaktoriellen Analyse offenbar auch nach Adjustierung durch den Faktor „Therapieansprechen“ bestehen [11], was der Validität dieses Merkmals als Surrogat klar entgegensteht. Von einem validen Surrogat wird gefordert, dass der Einfluss einer Intervention auf das Surrogat den Einfluss auf den patientenrelevanten Endpunkt (möglichst) vollständig erklärt [18,19]. Im Übrigen bestand in der von den Stellungnehmenden zitierten Arbeit trotz eines eindeutigen Effekts auf das „Therapieansprechen“ zwischen den Gruppen keinerlei Unterschied im Gesamtüberleben, was die Autoren (in der Diskussion der Arbeit) zu der Bemerkung brachte: „Our results indicate that a complete response is not a valid surrogate for survival in myeloma clinical trials“ [11]. Als Konsequenz wird das im Berichtsplan beschriebene Vorgehen gestützt, das „Therapieansprechen“ nicht als patientenrelevanten Endpunkt mit in die Bewertung aufzunehmen.

### **2.4 Auswahl der eingeschlossenen Studientypen (Abschnitt 4.1.4)**

In einigen Stellungnahmen wurde die Festlegung auf eine Mindestevidenzstufe (Vorhandensein einer Kontrollgruppe) kritisiert sowie die Einschränkung, dass Studien niedrigerer Evidenz nur einzubeziehen seien, „wenn sie klinisch relevante Informationen“ enthielten.

Gemäß dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin liefern prospektiv vergleichende Studien mit Sicherstellung der Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen die höchste Ergebnissicherheit für die Nutzenbewertung therapeutischer

Interventionen [20]. Die Sicherstellung der Strukturgleichheit lässt sich zuverlässig und mit dem geringsten Aufwand durch eine zufällige Zuteilung der Studienteilnehmer in die Gruppen erreichen. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass für den Fall, dass randomisierte Studien als nicht durchführbar erachtet werden, auch andere Maßnahmen eine Strukturgleichheit erzielen, die zu noch interpretierbaren Ergebnissen führt. Dem wird im vorliegenden Berichtsplan Rechnung getragen, indem auch nicht randomisierte Studien einbezogen werden, sofern sie eine Kontrollgruppe mitführen.

Beim Vorliegen „dramatischer Effekte“ können in Ausnahmefällen auch unkontrollierte Studien belastbare Aussagen zum Nutzen einer Intervention liefern. Kürzlich wurde von Glasziou 2007 der Versuch unternommen, die Einordnung als „dramatischer Effekt“ zu operationalisieren. In einer ersten Näherung – basierend auf statistischen Modellen – wurde vorgeschlagen, einen beobachteten Effekt dann als nicht mehr allein durch die Einwirkung von Störgrößen erklärbar anzusehen, wenn er auf dem 1 %-Niveau signifikant ist und als relatives Risiko ausgedrückt den Wert 10 übersteigt [21].

Sollten für die zu bearbeitenden Fragestellungen keine Studien, wie sie im vorliegenden Berichtsplan definiert sind, in ausreichender Quantität und / oder Qualität identifiziert werden und sollten sich im Verlauf der Bearbeitung Hinweise ergeben, dass durch die Prüfinerventionen bei diesen Fragestellungen „dramatische Effekte“ zu erzielen sein könnten, werden auch Studien ohne Kontrollgruppe in die Bewertung aufgenommen. Gleichzeitig wird die Einschränkung bei der Einbeziehung von Studien niedrigerer Evidenz dahin gehend präzisiert, dass diese ausreichend sicher interpretierbare Informationen enthalten müssen, um der Anforderung bezüglich der Strukturgleichheit beziehungsweise dem Vorliegen eines „dramatischen Effekts“ Rechnung zu tragen. Der Zusatz „wenn sie klinisch relevante Informationen enthalten“ wird gestrichen, da dies ohnehin durch die anderen Ein- und Ausschlusskriterien gewährleistet ist.

Es wurde in den Stellungnahmen weiterhin angeregt, auch Kongressabstracts zu berücksichtigen. Eine nichtpublizierte Studie kann bei der Berichtserstellung berücksichtigt werden, wenn sie abgeschlossen ist und ein entsprechender Studienbericht einschließlich aller für die Evaluation relevanten Daten dem IQWiG vorliegt. Allein die Angaben in einem Abstract sind jedoch für eine Berücksichtigung nicht geeignet. Kongressabstracts können dazu dienen, Kontakt zu Autoren aufzunehmen, beispielsweise mit dem Ziel, nähere Informationen zum Stand der Studie zu erhalten. Wie im Berichtsplan erwähnt, wird Kontakt zu Studiengruppen und Fachgesellschaften mit diesem Anliegen aufgenommen.

## **2.5 Indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.1.4)**

Es wurde vorgeschlagen, die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs von Studiendaten in den Berichtsplan aufzunehmen. Indirekte Vergleiche sind durch den Berichtsplan nicht prinzipiell ausgeschlossen. Ein solcher indirekter Vergleich ist jedoch aus methodischer Sicht

problematisch. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs kann nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn kein direkter Vergleich möglich ist sowie gleichzeitig Daten aus Studien mit vergleichbarem Design und vergleichbaren Patientenpopulationen vorliegen.

## **2.6 Auswahl von Risikofaktoren (Abschnitt 4.4.3)**

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass unklar bleibe, wie der Aspekt „Risikofaktoren“ berücksichtigt werde. Gemäß Berichtsplan ist vorgesehen, eine eventuell effektmodifizierende Wirkung von Risikofaktoren und prognostischen Faktoren im Rahmen von Subgruppenanalysen – soweit durchführbar – vorzunehmen. Im Berichtsplan wurde allerdings der Begriff „Risikograd“ verwendet, um gegebenenfalls auch neueren Entwicklungen im Hinblick auf effektmodifizierende Faktoren Rechnung tragen zu können, die unter Umständen nicht unter dem Begriff „Risikofaktoren“ verstanden werden.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Berichtsplan N05-03C (Version 1.0). Köln, Germany: IQWiG; 2006. [Zugriff am 20.09.2007]. Gelesen unter: [http://www.iqwig.de/download/N05-03-C\\_Berichtsplan.pdf](http://www.iqwig.de/download/N05-03-C_Berichtsplan.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Amendment 1 zum Berichtsplan N05-03C (Version 1.0). Köln, Germany: IQWiG; 2007. [Zugriff am 20.09.2007]. Gelesen unter: [http://www.iqwig.de/download/N05-03C\\_Amendment\\_1\\_zum\\_Berichtsplan\\_Stammzelltransplantation\\_bei\\_Multiplem\\_Myelom.pdf](http://www.iqwig.de/download/N05-03C_Amendment_1_zum_Berichtsplan_Stammzelltransplantation_bei_Multiplem_Myelom.pdf).
3. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842-854.
4. Zojer N, Strasser-Weippl K, Ludwig H. Supportive Therapie. *Der Onkologe* 2004; 10: 843-851.
5. Suhag V. Palliative Therapy in Cancer Patients: An Overview. *JK Science* 2005; 7: 61-66. [Zugriff am 28.09.2007]. Gelesen unter: <http://www.jkscience.org/archive/Volume72/palliative.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Hyperthermie. Siegburg, Germany: G-BA; 2005. [Zugriff am 28.09.2007]. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-236/2005-06-15-BUB-Hyperthermie.pdf>.
7. Food and Drug Administration (FDA). FDA Approves Thalomid (thalidomide) to Treat Multiple Myeloma. Rockville, Maryland, USA: FDA; 2006. [Zugriff am 20.09.2007]. Gelesen unter: <http://www.fda.gov/cder/Offices/OODP/whatsnew/thalidomide.htm>.
8. Pharmion. Approved Products: Thalidomide Pharmion. Boulder, Colorado, USA: Pharmion Corporation; 2007. [Zugriff am 20.09.2007]. Gelesen unter: <http://www.pharmion.com/corporateweb/home.nsf/Content/OurProducts>.
9. European Public Assessment Report (EPAR) for authorised medicinal products for human use. Active Substance: Lenalidomide. London, UK: European Medicines Agency (EMA); 2007. [Zugriff am 15.09.2007]. Gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/revlimid/revlimid.htm>.
10. Harousseau JL, ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 2: ii44-ii46. [Zugriff am 02.10.2007]. Gelesen unter: [http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/18/suppl\\_2/ii44](http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/18/suppl_2/ii44).

11. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van RF, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1021-1030.
12. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825-831.
13. Facon T, Mary J, Harousseau J, Huguët F, Berthou C, Grosbois B, et al. Superiority of melphalan-prednisone (MP) + thalidomide (THAL) over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma (ASCO Meeting Abstracts). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1 [Zugriff am 20.07.2007]. Gelesen unter: [http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18\\_suppl/1](http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/1).
14. Niesvizky R, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Coleman M, Irwin D, et al. Relationship between Quality of Response to Bortezomib (btz) and Clinical Benefit in Multiple Myeloma (MM) in the APEX and SUMMIT Studies (ASH Annual Meeting Abstracts). *Blood* 2006; 108: 3529 [Zugriff am 20.07.2007]. Gelesen unter: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;108/11/3529>.
15. Harousseau JL, Attal M, Moreau P, Garban F, Facon T, vet-Loiseau H. The Prognostic Impact of Complete Remission (CR) Plus Very Good Partial Remission (VGPR) in a Double-Transplantation Program for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). Combined Results of the IFM 99 Trials (ASH Annual Meeting Abstracts). *Blood* 2006; 108: 3077 [Zugriff am 20.07.2007]. Gelesen unter: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;108/11/3077>.
16. Wang M, Delasalle K, Thomas S, Giralt S, Alexanian R. Complete Remission Represents the Major Surrogate Marker of Long Survival in Multiple Myeloma (ASH Annual Meeting Abstracts). *Blood* 2006; 108: 403 [Zugriff am 20.07.2007]. Gelesen unter: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;108/11/403>.
17. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996; 125: 605-613.
18. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989; 8: 431-440.
19. Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25: 183-203. Gelesen unter: PM:16252272.
20. Gesundheitsforschungsrat (GFR). Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen. 1. wissenschaftliche Tagung am 04.09.2007. Begriffsdefinitionen und Einführung zur Nutzenbewertung. Berlin, Germany: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF); 2007.
21. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334: 349-351.

## 4 Dokumentation der Stellungnahmen

### 4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf der Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Tabelle 1: Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

| Institution  | Name                            | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAKBT) | Prof. Dr. Dr. Axel Zander       | Nein    |
| Deutsche Knochenmarkspenderdatei gGmbH (DKMS)  | Herr Dr. Dr. Alexander Schmidt  | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      |
|  | Frau Claudia Rutt               | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      |
| Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)   | Herr Dr. Michael Brenske        | Nein    |
| Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V. (DLH)   | Frau Dr. Ulrike Holtkamp        | Nein    |
|  | Frau Anita Waldmann             | Nein    |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)                             | Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |
|  | Prof. Dr. Hermann Einsele       | Nein    | Ja      |

Tabelle 2: Stellungnahmen von Einzelpersonen

| <b>Name</b>               | <b>Frage 1</b> | <b>Frage 2</b> | <b>Frage 3</b> | <b>Frage 4</b> | <b>Frage 5</b> | <b>Frage 6</b> | <b>Frage 7</b> | <b>Frage 8</b> |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Prof. Dr. Nicolaus Kröger | Nein           |

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt beziehungsweise beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution beziehungsweise Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

## **4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen**

#### **4.2.1 Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e. V. (DAG-KBT)**

**Autoren:**

Herr Prof. Dr. Dr. Axel Zander, Ärztlicher Leiter Klinik für Stammzelltransplantation

**Adresse:**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und  
Poliklinik für  
Stammzelltransplantation

Prof. Dr. Dr. h.c. A. R. Zander  
Direktor

Onkologisches Zentrum

Martinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-4850/51  
(040) 42803-5250  
Telefax: (040) 42803-3795  
zander@uke.uni-hamburg.de  
bmt@uke.uni-hamburg.de  
[www.kmi-hamburg.de](http://www.kmi-hamburg.de)

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation  
Martinstraße 52 20246 Hamburg

Sekretariat  
B. Ramme

Hamburg, 04. Juli 2007

### Stellungnahme zum Auftrag N05-03C Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

#### I. Anmerkung zur Methodik

Der Berichtsplan und das Amendement des Berichtsplans stellen fest, dass ausschließlich Studien eingeschlossen werden, in denen der Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom gemäß WHO-Kriterien mindestens 80 % beträgt. Hier wird auf die WHO-Kriterien verwiesen, die 2001 veröffentlicht wurden. Die meisten Studien benutzen aber die Stadieneinteilung von Salmon und Durie [Stadium II und III] als Eintrittskriterium für Therapiestudien. Studien, die nicht explizit auf Grund der WHO-Kriterien Patienten einschließen, sollten daher nicht ausgeschlossen werden.

#### II. Zielgrößen: Relevante therapie- und krankheitsbedingte Komplikationen

Hier sollten neben den transplantationsbedingten Komplikationen, chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen wie Neuropathien etc. beschrieben werden wie auch krankheitsbedingte Einschränkung der Lebensqualität.

#### III. Etablierte Therapien wie autologe und allogene Transplantationen sollten nicht mit Studienergebnissen von Therapien verglichen werden, die mit Einsatz neuer Substanzen, die z. T. noch nicht einmal zugelassen sind, arbeiten.

#### IV. Neben den Bestimmungen der Nebenwirkungen, Gesamtüberleben und erkrankungsfreies Überleben sollte auch das Therapieansprechen berücksichtigt werden, da aus mehreren Studien bekannt ist, dass das Therapieansprechen, speziell komplette Remission, mit dem Gesamtüberleben korreliert.

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gerichtsstand: Hamburg

Vorsitzende/r  
Prof. Dr. Jörg F. Debatin (Vorsitzende/r)  
Dr. Alexander Kristian  
Ricarda Klein  
Prof. Dr. Dr. Uwe Koch-Grimms

Bankverbindung  
HSB Nordbank  
Kto.-Nr. 104 364 009  
BLZ 210 500 00

C:\Dokumente und Einstellungen\Ramme\Eigene Dateien\IQWiG\Multiples Myelom.doc

#### V. Ausschlusskriterien

Da das Feld jung ist, sollten nicht nur abgeschlossene, veröffentlichte Studien zur Analyse hinzugezogen werden, sondern auch Abstracts. Darüber hinaus ist es notwendig, die Studienzentralen, die sich mit vergleichenden Studien zum Myelom befassen, rechtzeitig anzuschreiben, um relevante Mitteilungen für die Erstellung des Gesamtbildes zu bekommen. Auch dies ist eine Teil von Evidence Based Medicine.

Mit freundlichem Gruß

  
Prof. Dr. Axel R. Zander  
Sprecher DAG-KBT

#### **4.2.2 Deutsche Knochenmarkspenderdatei gGmbH (DKMS)**

**Autoren:**

Herr Dr. Dr. Alexander Schmidt, Medizinischer Direktor  
Frau Claudia Rutt, Geschäftsführerin

**Adresse:**

Deutsche Knochenmarkspenderdatei (DKMS)  
Kressbach 1  
72072 Tübingen



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

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

[www.dkms.de](http://www.dkms.de)

|             |                    |            |         |  |
|-------------|--------------------|------------|---------|--|
| Ihr Zeichen | Ihre Nachricht vom | Datum      | Name    | Dr. Dr. Alexander Schmidt                            |
|             |                    | 05.07.2007 | ☎       | 07071/943-180  |
|             |                    |            | Telefax | 07071/943-117  |
|             |                    |            | e-Mail  | <a href="mailto:schmidt@dkms.de">schmidt@dkms.de</a> |

**Stellungnahme zu:**

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.  
Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Amendment 1 zum  
Berichtsplan N05-03C. Köln: IQWiG; 2007**

Zu 1) Änderung der Interventionen und Vergleichsbehandlungen

a) Die Prüfintervention „Allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender“ soll gemäß des Amendments auch mit der Vergleichsintervention „Allogene Transplantation mit Geschwisterspender“ verglichen werden. Weiterhin soll die Prüfintervention „Allogene Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender“ mit den Vergleichsinterventionen „Autologe Transplantation“ und „Medikamentöse Therapie“ verglichen werden.

Hier ist unbedingt zu ergänzen, dass auch indirekte Vergleiche durchzuführen sind, um den Nutzen von Prüfinerventionen nachzuweisen. Beispiel: Falls mit den Methoden des IQWiG ein höherer Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender gegenüber Vergleichsindikation A nachgewiesen werden kann, ein solcher Nachweis mit den Methoden des IQWiG aber nicht im direkten Vergleich für die allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender erbracht werden kann, dann ist der höhere Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender gegenüber Vergleichsindikation A auf jeden Fall dann erwiesen, wenn der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender und der Nutzen der allogenen Stammzelltransplantation mit Geschwisterspender gleich sind.

DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mbH

Bankverbindungen: Deutsche Bank AG Filiale Tübingen: Konto-Nr. 179 000 5 - BLZ 640 700 85

Kreisparkasse Tübingen: Konto-Nr. 358 484 - BLZ 645 500 20 - Spendenkonto KSK Tübingen: Konto-Nr. 255 556 - BLZ 645 500 20

Geschäftsführerin: Dipl.-Kaufrau Claudia Rutt - Amtsgericht Tübingen - HRB Nr. 1293 - E-Mail: [post@dkms.de](mailto:post@dkms.de)



b) Bei den Vergleichsbehandlungen wurde die „immunmodulatorische Therapie, Beispiel: Thalidomid“ ergänzt. Dies wirft grundsätzliche Fragen auf. Aus eigener Arbeit weiß die DKMS, dass zahlreiche von der DKMS unterstützte Patienten mit Multiplem Myelom, deren Ärzte eine Thalidomid-Therapie durchführen wollen, massive Probleme mit der Erstattung der Kosten für diese Therapie durch ihre gesetzliche Krankenkasse haben. Eine abschließende gerichtliche Klärung der Berechtigung dieser Patientenansprüche steht noch aus. Dem vom IQWiG zu erstellenden Bericht liegt ein Antrag an den G-BA gemäß §137c SGB V zugrunde. Es ist somit das Ziel des Berichts zu prüfen, ob die betrachteten Therapien „für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind“ und daher „zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden“ können. Vor diesem Hintergrund ist es völlig unklar, wie etwaige – wie auch immer aussehende – Erkenntnisse aus dem Vergleich der allogenen Stammzelltransplantation mit der Thalidomid-Therapie im Hinblick auf die vom G-BA gemäß §137c SGB V zu treffende Entscheidung zu interpretieren sind. Solange diesbezüglich keine Klarheit herrscht, ist von einem solchen Vergleich abzusehen. Die Vergleichsinterventionen sollten sich auf von den Kostenträgern anerkannte Interventionen beschränken.

#### Zu 3) Änderung der Studientypen

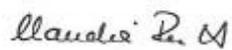
Es wurde ergänzt, dass „Studien niedriger Evidenzstufe“ nur in die Bewertung einbezogen werden, „sofern diese klinisch relevante Informationen enthalten“. Natürlich ist es sinnvoll, nur Studien zu berücksichtigen, die klinisch relevante Informationen enthalten – das gilt übrigens unabhängig von der Evidenzstufe. Problematisch ist hier jedoch, dass in keiner Weise definiert wird, was unter klinisch relevanten Informationen zu verstehen ist. Ohne solche definitorischen Ergänzungen ist dieser Teilsatz abzulehnen, da er Tür und Tor öffnet, Studien, die dem IQWiG missliebige Ergebnisse enthalten, auszuschließen. Sehr auffallend ist in diesem Zusammenhang auch, dass diese Änderung nicht begründet wird. Dieses Vorgehen widerspricht Seite 1 des Amendments. Dort heißt es nämlich: „Die inhaltsbezogenen Gründe für die Anpassungen werden zu jedem Punkt jeweils einfürend genannt.“ Eine entsprechende Begründung ist noch nachzureichen.

#### Zu 7) Änderung des Zeitplans

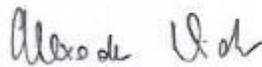
Auch hier fehlt die Begründung für alle Änderungen, erneut im Widerspruch zu Seite 1 des Amendments. Insbesondere ist zu begründen, warum sich die wissenschaftliche Erörterung auf „unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen“ beschränken soll. Das IQWiG erhebt den Anspruch, ein wissenschaftliches Institut zu sein. Ein echter wissenschaftlicher Prozess zeichnet sich nicht nur durch die Klärung von Unklarheiten aus, sondern durch den offenen Austausch von Argumenten. Da keine Begründung genannt wird, liegt es nahe zu



vermuten, dass das IQWiG diesen offenen Austausch vermeiden möchte. Damit zeigt das IQWiG, dass es dem eigenen Anspruch der Wissenschaftlichkeit nicht gerecht werden kann oder möchte.



Claudia Rutt  
Geschäftsführerin



Dr. Dr. Alexander Schmidt  
Medizinischer Direktor

#### **4.2.3 Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)**

**Autoren:**

Herr Dr. Michael Brenske, Stellvertretender Geschäftsführer Dezernat Medizin

**Adresse:**

Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V.  
Wegelystr. 3  
10623 Berlin



DEUTSCHE  
KRANKENHAUS  
GESELLSCHAFT

Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen (IQWiG)  
Herrn Professor Dr. Peter Sawicki  
Dillenburger Str. 27

Bundesverband  
der Krankenhausträger  
in der Bundesrepublik  
Deutschland

51105 Köln

Unser Zeichen

Telefon

Durchwahl +49(0)30 39801-

Telefax

+49(0)30 39801-

Datum

V Dr. Br/Wut

1501

3510

05.07.2007

**Amendment 1 zum Berichtsplan zum Bericht „Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom“ (Auftrag N05/03-C) - Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

mit dem o. g. Amendment 1 haben Sie eine Reihe von wichtigen Punkten im Berichtsplan verändert und folgerichtig zur Abgabe von Stellungnahmen aufgefordert. Dass in dem Amendment 1 ein Großteil der von der Themengruppe Stammzelltransplantation des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einvernehmlich an Sie herangetragenen Anregungen aufgegriffen wurde, wird von Seiten der DKG ausdrücklich begrüßt. Gleichwohl möchten wir an dieser Stelle noch auf drei Punkte hinweisen, die aus unserer Sicht nicht angemessen berücksichtigt wurden:

1. Die Themengruppe Stammzelltransplantation des G-BA hatte im Rahmen der von ihr konsentierten Anregungen der Prüfintervention „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender“ zusätzlich die Vergleichsintervention „Supportive Therapie“ gegenübergestellt, was im Amendment 1 nicht aufgegriffen wurde.
2. Bei der Beschreibung der in die Bewertung einfließenden Studientypen (s. S. 5 des Amendment 1) wurde leider eine ebenfalls von der Themengruppe einvernehmlich vorgenommene Präzisierung nicht berücksichtigt. Demnach wäre im Nachsatz („Liegen Studien ...“) die Passage „innerhalb der oben genannten Studientypen“ zu streichen. Die Formulierung sollte lauten:  
„Liegen Studien höherer Evidenz in ausreichender Zahl und/oder Qualität für den Vergleich nicht vor, werden Studien niedriger Evidenzstufe in die Bewertung einbezogen, sofern diese klinisch relevante Informationen enthalten.“  
Insbesondere auch mit Blick auf den Auftragsgegenstand („Identifizierung und methodische Bewertung der relevanten Literatur ...“) ist dieser Punkt aus unserer Sicht von essentieller Bedeutung.

Postfach 120555  
D-10995 Berlin  
Wagplatzstraße 3  
D-10625 Berlin

Telefon  
+49(0)30-39801-0

Telefax  
+49(0)30 39801-3000

digital@dkg.de  
<http://www.dkg-ev.de>

LSR-IDNr. DE118305528

Deutsche Bank AG Berlin  
Kto.-Nr. 606 11 77 602 100 700 000

Postbank RZB  
Kto.-Nr. 317 711 604 001 0 000 000 000

- 2 -

3. Von Seiten der DKG hatten wir seinerzeit in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan darauf hingewiesen, dass nicht ersichtlich ist, wie bei der Berichtserstellung der Aspekt der Risikofaktoren berücksichtigt wird. Wie der von der Themengruppe gemeinsam mit dem IQWiG besprochenen Konkretisierungstabelle eindeutig zu entnehmen ist, spielen Risikofaktoren bei der Bewertung der Methoden eine nicht unwichtige Rolle. Dem nun vorliegenden Amendment 1 kann nicht entnommen werden, wie mit Risikofaktoren im Rahmen der Bewertung umgegangen werden soll.

Wir bitten darum, bei der weiteren Bearbeitung des Auftrages den oben genannten Inhalten ausreichend Rechnung zu tragen.

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
Der Hauptgeschäftsführer  
Im Auftrag



Dr. M. Brenske  
Stellv. Geschäftsführer Dezernat Medizin

#### **4.2.4 Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V. (DLH)**

**Autoren:**

Frau Dr. Ulrike Holtkamp, Patientenbeistand  
Frau Anita Waldmann, Vorsitzende

**Adresse:**

Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V.  
Thomas-Mann-Str. 40  
53111 Bonn

**Stellungnahme der Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.  
zum Amendment 1 zum Berichtsplan**

Auftrag: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (N05/03-C)

3. Juli 2007

1. Prüfinderventionen und Vergleichsinterventionen

- Die immer feineren Methoden zur Typisierung von Patienten und Spendern machen eine Unterscheidung in verwandte und unverwandte Transplantationen zunehmend irrelevant.
- Die Auflistung der Prüf- und Vergleichsinterventionen wirkt theoretisierend und geht an der Realität vorbei. So sind z.B. Transplantationsverfahren und medikamentöse Verfahren schlecht vergleichbar, da sie weniger als Alternativen zueinander anzusehen sind, sondern in jeweils unterschiedlichen Konstellationen (Alter, Allgemeinzustand, etc.) zur Anwendung kommen.
- Auf Subgruppen gemäß Risikofaktoren wird nicht ausreichend eingegangen.

2. Studientypen

- Eine sehr grundlegende Problematik bei der Methodik besteht darin, dass die Einbeziehung von Evidenz außerhalb der aufgelisteten Studientypen nicht vorgesehen ist. Nur die genannten Studientypen einzu beziehen, entspricht einer stark verengten Sichtweise auf die evidenzbasierte Medizin.
- Eine Anpassung der Methodik an internationale Standards ist noch nicht erfolgt.
- Es bleibt unklar, wie der Begriff „klinisch relevante Informationen“ definiert ist.

3. Zeitplan

- Die lange Zeitspanne zwischen Berichtsplan und Abschlussbericht wird dazu führen, dass die Aufbereitung zwangsläufig aktuellen Entwicklungen hinterherhinken wird.
- Da es sich bei den Berichten erfahrungsgemäß um umfassende Werke handelt, muss die Stellungnahmefrist ausreichend bemessen sein.

4. Hintergrund

Die allogene Transplantation besitzt insbesondere auch beim Multiplen Myelom kuratives Potential. Ein Ausschluss dieser Option aus dem Reelleistungskatalog der GKV würde der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts (1 BvR 347/98) widersprechen.

#### **4.2.5 Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)**

**Autoren:**

Herr Prof. Dr. Gerhard Ehninger, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO

Herr Prof. Dr. Hermann Einsele

**Adresse:**

Universitätsklinikum Dresden  
Direktor Medizinische Klinik I  
Fetscherstraße 74  
01307 Dresden



DGHO-Hauptstadtbüro Albrechtstraße 10 Hof 10117 Berlin  
Tel. 030-26879684 Fax 030-26879895 dgho-berlin@dgho.de

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Amendment einschließlich Berichtsplan N05-03 C -  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Berlin, 4. Juli 2004

### Stellungnahme zum Amendment 1 einschließlich Berichtsplan N05-03C

Zum Amendment 1 zum Berichtsplan für den Bericht „Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom (Auftrag N05-03 C) nimmt die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. wie folgt Stellung:

Bei der Darstellung der Prüf- bzw. Vergleichsintervention haben sich eine Reihe von neuen Dingen eingeschlichen, die hier bewusst aufgenommen sind ohne diskutiert worden zu sein. Vor allem wird darauf abgehoben, dass die konventionelle Chemotherapie inzwischen nicht mehr Hauptvergleichsintervention darstellt. Wegen der Weiterentwicklung des medizinischen Wissensstandes soll der Begriff um zytostatische und immunmodulatorische Therapie erweitert werden. Hier muss natürlich genauso anerkannt werden, dass sich im Bereich der Stammzelltransplantation Veränderungen relativ zeitnah vollziehen und dann entsprechende neue Entwicklungen ebenfalls berücksichtigt werden müssen. So gibt es neue Protokolle, in denen die immunmodulatorische Therapie im Rahmen des Stammzelltransplantationskonzeptes aufgegriffen und eingebaut wird.

Vor allem möchten wir aber darauf drängen, dass hier nur Therapieverfahren als Vergleichsintervention geprüft werden dürfen, die auch tatsächlich zugelassen sind. Es gibt Daten zum Melphalan-Prednisolon plus Thalidomid bzw. Melphalan-Prednisolon plus Bortezomib oder Revlimid, die alle bereits in Studien überprüft worden sind, für die begrenzte Daten zur Verfügung stehen, die aber alle in Deutschland für die Primärtherapie nicht zugelassen sind. Falls darauf abgehoben wird, dass hier nicht zugelassene Substanzen im Vergleich zur autologen oder allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden, dann müssen auch Daten

**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  
ehninger@dgho.de

**Vorsitzender**  
Dr. med. Friedrich Overkamp  
Praxis und Tagesklinik für Internistische  
Onkologie und Hämatologie  
Springstraße 24  
45657 Recklinghausen  
Tel. 02361-904270  
Fax 02361-9042796  
overkamp@dgho.de

**Sekretär und Schatzmeister**  
Prof. Dr. med. Matthias 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  
freund@dgho.de

Internet: <http://www.dgho.de>  
Postgloamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Kto. 138 232-754

herangezogen werden, bei denen diese neuen Substanzen im Rahmen der Transplantationskonzepte eingesetzt werden.

Über den Umweg der nachgeschalteten Veränderungen wird offensichtlich versucht, im Vergleich zur Stammzelltransplantation jetzt sogar nicht zugelassene Substanzen im Vergleich zur autologen bzw. allogenen Transplantation zu testen. Dies ist nicht der Auftrag des IQWiG und sollte deshalb geändert werden.

Darüber hinaus sieht es die Fachgesellschaft als notwendig an, dass die Kontaktaufnahme zu Studiengruppen und Fachgesellschaften bzw. Autoren zur Frage nach noch nicht publizierten Teilaspekten im Berichtsplan festgeschrieben wird. Für die Rückmeldung der Experten sollte ein ausreichender Zeitrahmen festgelegt werden.

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.



Prof. Dr. Gerhard Ehninger  
geschäftsführender Vorsitzender der DGHO, Direktor der Medizinischen Klinik und  
Poliklinik I, Professor für Innere Medizin, TU Dresden

Prof. Dr. Hermann Einsele  
Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Professor für Innere Medizin,  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Anlagen:

- Formblatt zur Darlegung potentieller Interessenkonflikte, Prof. Einsele
- Formblatt zur Darlegung potentieller Interessenkonflikte, Prof. Ehninger
- Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zu einem Amendment einschließlich Berichtsplan, Prof. Ehninger (für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.)

### **4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen**

#### **4.3.1 Herr Prof. Dr. Nicolaus Kröger**

**Adresse:**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Stellvertretender Ärztlicher Leiter Klinik für Stammzelltransplantation  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Interdisziplinäre Klinik und  
Poliklinik für  
Stammzelltransplantation

Prof. Dr. Dr. h.c. A. R. Zander  
Direktor

Onkologisches Zentrum

Marlinstraße 52  
20246 Hamburg  
Telefon: (040) 42803-4850/51  
(040) 42803-5250  
Telefax: (040) 42803-3795  
zander@uke.uni-hamburg.de  
hml@uke.uni-hamburg.de  
www.kmf-hamburg.de

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation  
Marlinstraße 52 20246 Hamburg

DA Prof. Dr. N. Kröger  
☎ (040) 42803-5864  
✉ (040) 42803-3795  
nkrueger@uke.uni-hamburg.de

Sekretariat  
B. Ramme

Hamburg, 04. Juli 2007

### Stellungnahme zum Auftrag N05-03C Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom

#### I. Anmerkung zur im Amendment und dem Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik

##### 1. Patienteneinschluss

Es werden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen der Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom gemäß WHO-Kriterien mindestens 80 % beträgt.

##### Anmerkung:

Der Großteil der Studien in der Behandlung des Multiplen Myeloms orientieren sich bezüglich der Behandlungsbedürftigkeit nach der Stadieneinteilung von Salmon und Durie und nicht nach WHO-Kriterien. Grundsätzlich besteht in den Stadien II und III eine Behandlungsbedürftigkeit. Die im Stadium II und III nach Salmon und Durie vorhandenen Kriterien erfüllen zum Teil auch die Diagnosekriterien der WHO, sodass in nahezu keiner Publikation auf die WHO-Kriterien des Multiplen Myeloms verwiesen wird. Dies schmälert jedoch nicht die Aussagekraft der Studien. Von daher sollten Publikationen, die *expressis verbis* die WHO-Klassifikationen nicht erwähnen, nicht ausgeschlossen werden.

##### 2. Zielgrößen

##### a. Relevante therapie- und krankheitsbedingte Komplikationen

Neben den transplantationsbedingten Komplikationen sollten nach Hinzufügung der konventionellen Therapiemaßnahmen auch schwere, nicht reversible Neuropathien untersucht werden.

##### b. Die Zielgrößen „Überlebenszeit“ bzw. „krankheitsfreies Überleben“ allein sind meines Erachtens unzureichend und sollten den zu untersuchenden Zeitpunkt

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Körperschaft des öffentlichen Rechts  
Gendtsfeldweg 1  
20246 Hamburg

Vorstandmitglieder:  
Prof. Dr. Jörg F. Debatin (Vorsitzender)  
Dr. Alexander Kralen  
Ricarda Klein  
Prof. Dr. Dr. Ueli Koch-Grunig

Bankverbindung:  
HSH Nordbank  
Kto.-Nr. 104 364 030  
BLZ: 310 500 00

C:\Dokumente und Einstellungen\Ramme\Eigene Dateien\Kröger\2007\IQWiG-Multiples Myelom.doc

nach Therapie implementieren. Da die allogene Transplantation im Vergleich zu anderen Therapieformen wie autologe Transplantation zu einer höheren, therapiebedingten Morbidität und Mortalität führt, im Gegensatz hierzu aber zu einer geringeren Rezidivrate, ist eine Überschneidung in den Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach einer gewissen Zeit wahrscheinlich. Das Ergebnis auch einer randomisierten Studie kann daher, wenn als Zeitpunkt das Gesamtüberleben nach 2 Jahren angenommen wird, deutlich anders aussehen als das Gesamtüberleben nach 10 Jahren. Insofern ist auch das primäre Studienziel von randomisierten Studien zu prüfen, da das primäre Studienziel letztlich die Fallzahlkalkulation bestimmt und das Ergebnis signifikant bzw. nicht signifikant erscheinen lässt.

### 3. Korrelation zwischen Therapieansprechen und Überleben

Es muss widersprochen werden, dass die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie nur eingeschränkt für die Nutzenbewertung verwendbar ist. Bis auf wenige Ausnahmen [Patienten mit 4;14-Translokationen, die ausgesprochen gut auf Therapie ansprechen und schnell rezidivieren] gibt es für die Mehrzahl der Patienten sowohl für die konventionelle Chemotherapie als auch für die Hochdosistherapie gefolgt von autologen oder allogenen Blutstammzellen hinreichend Evidenz für eine klare Korrelation zwischen dem Therapieansprechen, insbesondere der kompletten Remission und dem Überleben.

#### Literatur:

Barlogie B et al., Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of Phase III US Intergroup Trial S9321. *JCO* 2006;24:929-936.

Palumbo A et al., Oral Melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with Melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-831.

Facon T et al., Major superiority of melphalan-prednisone + thalidomide over MP and autologous stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed elderly patients with multiple myeloma. *JCO* 2006;24:51.

Niesvizky R et al., Relationship between quality of response to Bortezomib and clinical benefit in multiple myeloma. *Blood* 2006;108:1007a.

Harousseau JL et al., The prognostic impact of complete remission plus very good partial remission in a double transplantation program for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2006;108:877a.

Wang M et al., Complete remission represents the major surrogate marker of long survival in myeloma. *Blood* 2006;108:123a.

### 4. Ausschlusskriterien

Die zu prüfenden Interventionen bzw. Vergleichsverhandlungen, insbesondere was die allogene Stammzelltransplantation betrifft, befindet sich im Fluss. Zahlreiche kontrollierte Studien sind entweder noch in der Rekrutierungsphase oder gerade abgeschlossen. Viele Ergebnisse der unterschiedlichen Studiengruppen liegen daher nicht als Volltextpublikationen, jedoch schon in Abstractform vor, sodass auch Abstractpublikationen, vorgetragen auf relevanten Kongressen [EBMT, ASH, EHA], zur Nutzenbewertung hinzugezogen werden sollten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Nicolaus Kröger

IQWiG-Multiples Myelom.doc